



JUAN EDUARDO SAMUR SAN MARTIN

**DEFINIÇÃO DO PONTO DE CORTE DO ÍNDICE DE MASSA
CORPORAL PARA DIAGNÓSTICO DE OBESIDADE E
IDENTIFICAÇÃO DOS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR
EM ADOLESCENTES COM SÍNDROME DE DOWN**

CAMPINAS

2015



Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Ciências Médicas

JUAN EDUARDO SAMUR SAN MARTIN

**DEFINIÇÃO DO PONTO DE CORTE DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL
PARA DIAGNÓSTICO DE OBESIDADE E IDENTIFICAÇÃO
DOS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM ADOLESCENTES
COM SÍNDROME DE DOWN**

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutor em Ciências, área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Orientador: Prof. Dr. Gil Guerra Júnior

Coorientador: Prof. Dr. Roberto Teixeira Mendes

Este exemplar corresponde à versão final da tese defendida pelo aluno **JUAN EDUARDO SAMUR SAN MARTIN** e orientado pela **PROF. DR. GIL GUERRA JÚNIOR**

Assinatura do Orientador

CAMPINAS

2015

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Sa49d Samur-San Martin, Juan Eduardo, 1967 -
Definição do ponto de corte do índice de massa corporal para o diagnóstico de obesidade e identificação dos fatores de risco cardiovascular em adolescentes com síndrome de Down / Juan Eduardo Samur San Martin. -- Campinas, SP : [s.n.], 2015.

Orientador : Gil Guerra Júnior.
Coorientador : Roberto Teixeira Mendes.
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Síndrome de Down. 2. Índice de massa corporal. 3. Absortometria com raios-X de dupla energia. 4. Circunferência da cintura. 5. Doenças cardiovasculares. I. Guerra Júnior, Gil, 1960-. II. Mendes, Roberto Teixeira, 1953-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título..

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Definition of the body mass index cutoff for obesity diagnosis and identification of the cardiovascular risk factors in adolescents with Down syndrome

Palavras-chave em inglês:

Down syndrome

Body mass index

Dual-energy x-ray absorptiometry

Waist circumference

Cardiovascular disease

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Gil Guerra Júnior [Orientador]

Anderson Marques de Moraes

Roberto Regis Ribeiro

Everton Paulo Roman

Cristiane Teixeira Amaral Camargo

Data de defesa: 27-02-2015

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

JUAN EDUARDO SAMUR SAN MARTIN

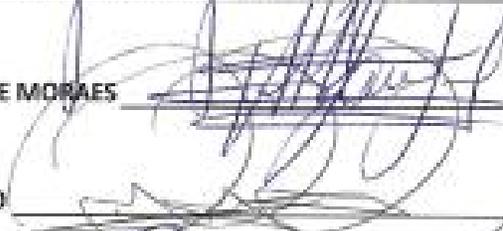
Orientador (a) PROF(A). DR(A). GIL GUERRA JÚNIOR

MEMBROS:

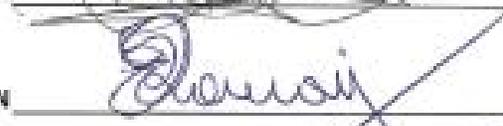
1. PROF(A). DR(A). GIL GUERRA JÚNIOR



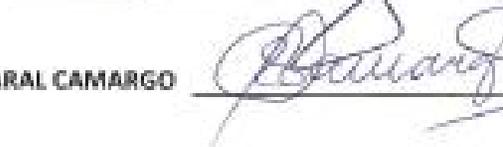
2. PROF(A). DR(A). ANDERSON MARQUES DE MORAES



3. PROF(A). DR(A). ROBERTO REGIS RIBEIRO



4. PROF(A).DR(A). EVERTON PAULO ROMAN



5. PROF(A).DR(A). CRISTIANE TEIXEIRA AMARAL CAMARGO



Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 27 de fevereiro de 2015

Estrutura da Tese: Estudo estruturado pelo “modelo Escandinavo”, denominado de “modelo alternativo” no Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp). Esta tese está composta por introdução geral, objetivos, capítulos (1 e 2) e conclusão geral. A introdução geral aborda: aspectos sobre a síndrome de Down (SD); da obesidade com temas direcionados à fisiopatologia, tipos, incidência e diagnóstico em crianças e adolescentes; da obesidade na SD; da associação da obesidade com a doença cardiovascular (DCV), como também a avaliação dos fatores de risco cardiovascular em indivíduos com e sem SD. Os capítulos 1 e 2 estão em formato de artigo. Na conclusão geral foram apresentadas as principais conclusões dos dois artigos. As referências bibliográficas foram apresentadas no final de cada capítulo e da tese. **Objetivos:** Os objetivos do presente estudo são: **(1)** estimar o ponto de corte do Índice de Massa Corporal (IMC) para o diagnóstico de obesidade em adolescentes com SD de acordo com diferentes referências para classificação do IMC em relação ao percentual de gordura corporal (%GC) avaliado pela absorciometria com raios-X de dupla energia (DXA) e **(2)** avaliar os fatores de risco cardiovascular em adolescentes com SD e compará-los em relação ao diagnóstico de obesidade estabelecido pelo score z do IMC da *World Health Organization* (WHO). **Casuística e Métodos:** Participaram no primeiro artigo (Capítulo 1) 34 adolescentes com SD e no segundo artigo (Capítulo 2) 32, de ambos os sexos (idade: 10 e 17 anos). No capítulo 1, duas técnicas foram utilizadas para avaliar a composição corporal: IMC e DXA. O IMC foi avaliado de acordo com as referências da International Obesity Task Force (IOTF), da WHO para população geral, e de Myrelid et al. e Styles et al. para população com SD. O %GC foi avaliado pela DXA de corpo inteiro e classificado de acordo NHANES 2011. No capítulo 2, o IMC considerado como alterado foi $\geq 2,00$. Foram avaliados circunferência da cintura, pressão arterial, perfil lipídico,

HOMA-IR e proteína C reativa (PCR). O colesterol total, o HDL, o LDL, os triglicérides, o HOMA-IR e a PCR foram considerados fatores de risco cardiovascular e analisados em relação ao escore z do IMC.

Resultados: No capítulo 1, apenas os meninos apresentaram a altura significativamente maior que as meninas e estas %GC maior que os meninos. Todas as referências que usaram IMC para avaliar obesidade apresentaram associação positiva com o %GC avaliado pela DXA no diagnóstico de obesidade. Utilizando a curva ROC em relação ao %GC pela DXA, todas as referências apresentaram alta sensibilidade, porém, o escore z do IMC pela WHO apresentou melhor especificidade, com o valor da acurácia de 82% para o ponto de corte $>2,14$. No capítulo 2, seis adolescentes não apresentaram nenhum dos seis fatores de risco cardiovascular, 15 apresentaram um ou dois fatores de risco e 11 apresentaram três ou mais. O escore z do IMC com melhor sensibilidade (81,8%), especificidade (71,4%) e acurácia (72%) para identificar os grupos com menos de três ou três ou mais fatores de risco cardiovascular foi o 2,14.

Conclusão: De todas as referências utilizadas para o diagnóstico de obesidade o ponto de corte do escore z $>2,14$ de IMC da WHO mostrou melhor especificidade. O ponto de corte do escore z $>2,14$ de IMC da WHO confirmou ser o melhor ponto de corte para diagnóstico de obesidade relacionada a risco de DCV entre adolescentes com SD.

Palavras-chave: Síndrome de Down, IMC, DXA, Circunferência da Cintura, Doença Cardiovascular.

Structure of the Thesis: This study is structured by "Scandinavian Model," called "Alternative Model" in the Postgraduate Program in Child and Adolescent Health of the School of Medical Sciences, at State University of Campinas (FCM-Unicamp). This thesis is composed of general introduction, objectives, chapters (1 and 2) and general conclusion. The general introduction approach aspects of the history of Down syndrome (DS), prevalence, genetics, clinical features and demonstrations in DS; as well as dealing with obesity issues directed to the pathophysiology, types, prevalence and diagnosis in children and adolescents, diagnostic methods and obesity in DS; the association of obesity with cardiovascular disease (CVD), as well as the assessment of cardiovascular risk factors in children, adolescents and adults with and without DS. Chapters 1 and 2 are in article format. In general conclusion were presented the main conclusions of the two articles. References were presented at the end of each chapter and of the thesis. **Objectives:** The aims of this study are: (1) to estimate the cutoff point of the body mass index (BMI) for the diagnosis of obesity in adolescents with DS according to different references for BMI in relation to the percentage of body fat (%BF) measured by absorptiometry dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) and (2) to assess the cardiovascular risk factors in adolescents with DS and compare them in relation to obesity diagnosis determined by z-score for BMI of the World Health Organization (WHO). **Materials and Methods:** In this study, participated in the first article (Chapter 1) 34 adolescents with DS and the second article (Chapter 2) 32 adolescents with DS, of both sexes (age: 10 to 17 years). In Chapter 1, two techniques were used to assess body composition: BMI and DXA. BMI was evaluated according to the references of the International Obesity Task Force (IOTF), the WHO for the general population, and Myreliid et al. and Styles et al. for people with DS. The %BF was assessed by whole body DXA and classified according to NHANES. In chapter 2, weight and height were measured and BMI calculated. BMI considered abnormal was >2.14 . We evaluated

waist circumference, blood pressure, lipid profile, HOMA-IR and C-reactive protein (CRP). Total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, HOMA-IR and CRP were considered cardiovascular risk factors and analyzed in relation to BMI z score.

Results: In Chapter 1, all references who have used BMI to assess obesity was positively associated with %BF measured by DXA in the diagnosis of obesity. Using the ROC curve in relation to %BF by DXA, all references showed high sensitivity, but the z-score of BMI by WHO showed better specificity, with the value of the accuracy of 82% for the cutoff point above 2.14. In Chapter 2, six teenagers do not show any of the six cardiovascular risk factors, 15 had one or two risk factors and 11 had three or more. The z scores of BMI with better sensitivity (81.8%), specificity (71.4%) and accuracy (72%) to identify the groups with less than three or three or more cardiovascular risk factors was 2.14.

Conclusion: All the references used for the diagnosis of obesity of the cutoff point of z-scores above 2.14 by WHO showed better specificity. WHO BMI z scores greater than 2.14 confirmed to be the best cutoff point for obesity diagnosis related to risk of the cardiovascular disease among adolescents with DS.

Keywords: Down syndrome, BMI, DXA, Waist Circumference, Cardiovascular Disease.

	Pág.
RESUMO.....	vii
ABSTRACT.....	ix
DEDICATÓRIA.....	xiii
AGRADECIMENTOS.....	xv
EPÍGRAFE.....	xvii
LISTA DE TABELAS.....	xix
LISTA DE FIGURAS.....	xxi
LISTA DE QUADROS.....	xxiii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xxv
LISTA DE UNIDADES E MEDIDAS.....	xxix
1- INTRODUÇÃO GERAL.....	1
2- JUSTIFICATIVA.....	31
3- OBJETIVOS.....	33
4- CAPÍTULOS.....	35
4.1- Capítulo 1- Estimativa do ponto de corte do índice de massa corporal como critério de diagnóstico de obesidade em adolescentes com síndrome de Down.....	37

4.2- Capítulo 2- Importância do escore z do IMC na identificação dos fatores de risco cardiovascular em adolescentes com síndrome de Down.....	53
5- CONCLUSÕES GERAIS.....	75
6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	77
7- ANEXO.....	105

À “Deus o Profundo Criador” e
a nosso “Mestre Jesus”
por seus Amor Sublime,
Sabedoria Infinita e
Brio Supremo
para conosco e
tudo nesta existência e vida,
dando-nos a grandiosa oportunidade do aprimoramento
moral, intelectual e espiritual e da evolução do nosso ser.

À minha maravilhosa família,
meus pais Carlos e Margarita;
Patrícia, Mario e Beatriz (mi linda!);
Carlos, Mirian, Priscila, Viviane e Tainá;
Tio Eusébio e Tia Estela;
Tio Mario e Tia Nelly;
Andrés e Janaina;
Cecília, Humberto e Sophia;
Tia Maria Elena;
Tia Pilar e família;
Tia Luz Maria e família;
Tio Enrique e família;
Tio Gabriel e família;
Tia Elsa e família;
Tio Lucho e família;
Tia Julia e família;
Sra. Carmen e família;

e tantos outros familiares por todo seu amor, sabedoria,
paciência, apoio, companheirismo e respeito,
passando-me força, motivação e incentivo para
prosseguir com confiança na minha vida e
nas conquistas dos meus objetivos.

AGRADECIMENTOS

Chega ao fim mais um momento deste capítulo do participar na vida acadêmica, chega o momento dos agradecimentos, após tantos anos de convivência pessoal e científica, aos que me apoiaram e incentivaram para culminar este logro.

A Deus e a Jesus por terem conduzido o Professor Dr. Gabriel Hessel (grandioso ser humano) à Biblioteca da FCM e coincidentemente proporcionado o encontro de quem seria meu guia e orientador no Mestrado, que posteriormente me apresentou o Prof. Dr. Gil Guerra Júnior, que com sua sabedoria, sutileza, paciência, dedicação, disponibilidade, respeito e sensatez me concedeu a oportunidade de desenvolver e concretizar, por meio de sua orientação, este trabalho de doutorado. Ser humano que admiro e respeito. Meu muito obrigado.

Ao Professor Dr. Roberto Teixeira Mendes por seus conselhos críticos e pela competência, criatividade, dinamismo, conhecimento e incentivo na elaboração desta pesquisa científica, assim como na coorientação deste estudo. Obrigado pela amizade que foi criada nestes tantos anos de vida acadêmica (mestrado e doutorado). Todo meu carinho, respeito, agradecimento e admiração.

Aos membros da banca Prof. Dr. Gil Guerra Junior, Prof^a. Dr^a Cristiane Teixeira Amaral Camargo, Prof. Dr. Anderson Marques de Moraes, Prof. Dr. Roberto Regis Ribeiro, Prof. Dr. Everton Paulo Roman por terem concordado em participar desta defesa, assim como pela valiosa contribuição com as sugestões dadas para a finalização deste estudo.

Aos docentes e funcionários da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, por meio do programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente.

Aos membros da diretoria, coordenação e profissionais do Centro de Educação Especial Síndrome de Down e APAE Campinas, por sua autorização, apoio e contribuição neste trabalho. Também aos pais e crianças e adolescentes com síndrome de Down por sua contribuição carinhosa e importante para a elaboração deste estudo.

Aos funcionários do Centro de Investigação em Pediatria (CIPED) Milton Cesar, Rosa Maria pela ajuda, como também por estarem sempre à disposição para solucionar e esclarecer nossas dúvidas e solicitações. Especialmente à Silvana Dalge Severino (enfermeira), por sua atenção e colaboração, ajudando-me prontamente na coleta de exames laboratoriais deste estudo. Obrigado a todos por sua amizade.

Aos membros do grupo de estudo: Mari San Martini, Cristiane Camargo, Roseane Guimarães, Fabio Bertapelli, Juliano Borges, Luiz Vieira, Mauro Páscoa, Rafael Piunti e Yuri Germano, entre outros, pela atenção e companheirismo. Em especial agradeço a Silene Montoro, Camila Barbeta e Luiz Carlos Ramalho, assim como, Raquel David Langer, Tathiane Krahenbühl, Anderson Marques, Vinicius Barbeta e Ezequiel Gonçalves pelo privilégio de tê-los(as) como meus(minhas) amigos(as), grandes companheiros(as) em todos os momentos da vida acadêmica e pessoal.

À CNPq pelo suporte financeiro para o projeto, valiosa contribuição para minha formação acadêmica.

*“Quando temos o bem querer,
desejando o melhor para o próximo como para si,
os objetivos da nossa vida ficam mais claros,
a confiança transcende o nosso ser
ligando-nos com a força Onipresente,
Onipotente e Oniexistente do Profundo Criador,
dando-nos o combustível da sabedoria e
da perseverança para tudo o que desejarmos concretizar e,
consequentemente, para sermos presenteados com a
prosperidade, saúde e felicidade”.*

Juan Samur

CAPÍTULO 1

	Pág.
Tabela 1 Características gerais da amostra de 34 adolescentes com SD.....	44
Tabela 2 Frequência de obesidade dos 34 adolescentes de acordo com cada referência em relação ao %GC pela DXA.....	44
Tabela 3 Parâmetros da Curva ROC para o diagnóstico de obesidade em 34 adolescentes com síndrome de Down.....	45

CAPÍTULO 2

	Pág.
Tabela 1 Dados clínicos e laboratoriais de 16 adolescentes do sexo masculino e 16 do feminino com SD.....	61
Tabela 2 Frequência de alteração dos fatores de risco cardiovascular em adolescentes com SD de acordo com o sexo.....	62
Tabela 3 Comparação do conjunto de fatores de risco e o escore z do IMC da WHO entre os adolescentes com SD.....	63
Tabela 4 Parâmetros da Curva ROC para escore z do IMC da WHO em relação ao grupo de fatores de risco cardiovascular de adolescentes com SD.....	64

INTRODUÇÃO

	Pág.
Figura 1 Síndrome de Down por Trissomia Livre.....	3
Figura 2 Síndrome de Down por Trissomia por Translocação.....	4
Figura 3 Síndrome de Down por Mosaicismo do Cromossomo 21.....	4

CAPÍTULO 2

	Pág.
Figura 1 Escore z do IMC (WHO) (Média \pm Erro Padrão) em relação ao número de fatores de risco cardiovascular analisados em adolescentes com SD.....	63

INTRODUÇÃO

	Pág.
Quadro 1 Frequência de nascimentos com síndrome de Down de acordo com a idade materna.....	2
Quadro 2 Frequência de obesidade em indivíduos acima dos 20 anos de idade segundo o índice de desenvolvimento humano (IDH).....	14
Quadro 3 Definição de síndrome metabólica (3 ou mais componentes) em crianças e adolescentes.....	27
Quadro 4 Definição de síndrome metabólica (3 ou mais componentes) em crianças, adolescentes e adultos pela <i>International Diabetes Federation</i>	28

CAPÍTULO 2

	Pág.
Quadro 1 Classificação dos pontos de corte dos parâmetros sanguíneos.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS

%GC	Percentual de gordura corporal
A	Altura
A/I	Altura/Idade
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BIA	Bioimpedância elétrica
CB	Circunferência do Braço
CC	Circunferência da Cintura
CC/CQ	Circunferência da Cintura/Circunferência do Quadril
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIA	Comunicação interatrial
CIV	Comunicação intraventricular
CQ	Circunferência do Quadril
CT	Colesterol Total
DC	Dobra Cutânea
DCV	Doença Cardiovascular
DP	Desvio Padrão
DSAV	Defeito do septo atrioventricular
DXA	Absortometria de raios X de dupla energia

FCM	Faculdade de Ciências Médicas
HDL	<i>High Density Lipoproteins</i>
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance</i>
I	Idade
IASO	<i>International Association for the Study of Obesity</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IMC	Índice de Massa Corporal
IOTF	<i>International Task Force</i>
LDL	<i>Low Density Lipoproteins</i>
LMS	Lambda-Mean-Sigma
MS	Ministério da Saúde
NANHES	<i>National Health Nutrition Examination Survey</i>
NCBD	<i>National Center on Birth Defects</i>
NCHS	<i>National Center for Health Statistics</i>
NDSS	<i>National Down Syndrome Society</i>
NGHS	<i>National Growth and Health Study</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
P	Peso

PA	Pressão Arterial
PC	Perímetro Cefálico
PC/I	Perímetro Cefálico/Idade
PCR	Proteína C Reativa
P/A	Peso/Altura
P/I	Peso/Idade
PI	Percentil
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
QI	Quociente de Inteligência
QUICKI	<i>Quantitative Insulin Sensitivity Check Index</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SD	Síndrome de Down
SM	Síndrome Metabólica
TOS	<i>The Obesity Society</i>
TTOG	Teste de Tolerância Oral à Glicose
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE UNIDADES E MEDIDAS

Cm	Centímetros
Kg/m²	Quilogramas por metro quadrado
mg/dL	Miligrama por decilitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
nmol/L	Nanomol por litro
µm	Micrômetro
µU/mL	Micro unidades internacionais por mililitro

1.1- Síndrome de Down

O nome dado à síndrome de Down (SD) deve-se ao reconhecimento atribuído ao pesquisador John Langdon Down, que no ano de 1866 descreveu com clareza a descrição clínica das principais características da síndrome¹, denominando-a de mongolismo devido aos traços faciais semelhantes aos povos orientais². Jérôme Lejeune et al. em 1959, foram os primeiros a estabelecer, por meio de exames, a existência de um cromossomo extra sobre o par do cromossomo 21, possuindo 47 cromossomos³.

A incidência da SD ocorre em média 1 a cada 700 recém-nascidos vivos^{1,4} e acomete todas as etnias, raças e grupos socioeconômicos⁵. A sua ocorrência aumenta de acordo com a idade materna⁶. O Quadro 1 mostra a probabilidade de frequência de nascimentos com SD de acordo com a idade materna⁷. No Brasil, de acordo com os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, Censo de 2000), havia em torno de 300 mil pessoas com SD, com expectativa de vida de 50 anos de idade⁸ e atualmente nasce uma criança com SD a cada 600 e 800 recém-nascidos vivos⁹.

Quadro 1- Frequência de nascimentos com síndrome de Down de acordo com a idade materna (adaptado de Leshin, 2011⁷. **fonte:** <http://www.ds-health.com/risk.htm>).

Idade (anos)	Frequência de fetos com síndrome de Down em relação a fetos normais com 16 semanas de gravidez	Frequência de nascidos vivos com síndrome de Down em relação a nascidos vivos normais
15-19	--	1/1250
20-24	--	1/1400
25-29	--	1/1100
30-31	--	1/900
32	--	1/750
33	1/420	1/625
34	1/325	1/500
35	1/250	1/350
36	1/200	1/275
37	1/150	1/225
38	1/120	1/175
39	1/100	1/140
40	1/75	1/100
41	1/60	1/85
42	1/45	1/65
43	1/35	1/50
44	1/30	1/40
45 e acima	1/20	1/25

A SD é uma anomalia genética autossômica, resultante da trissomia do cromossomo 21, e os portadores podem apresentar um dos seguintes genótipos: **a)** trissomia livre ou não disjunção (Figura 1), que é a mais comum, encontra-se em 95% dos indivíduos afetados e este cromossomo extra pode proceder da mãe ou do pai; **b)** trissomia por translocação (Figura 2), acomete aproximadamente 2 a 3% dos afetados e o cromossomo extra está associado a outro cromossomo, geralmente o 14 ou a outro 21; **c)** mosaïcismo do cromossomo 21 (Figura 3), varia entre 1 e 2% dos casos¹⁰⁻¹².

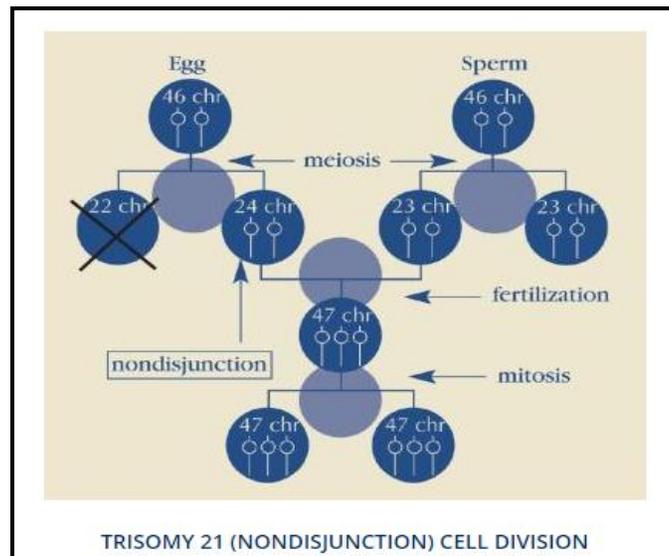


Figura 1- Síndrome de Down por Trissomia Livre (adaptado de www.ndss.org).

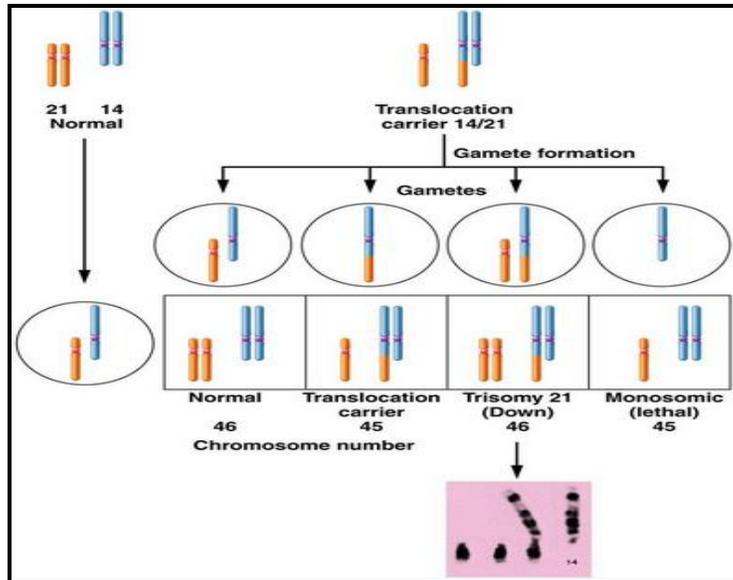


Figura 2- Síndrome de Down por Trissomia por Translocação (adaptado de <http://facweb.furman.edu/~wworthen/bio111/mutation2.htm>).

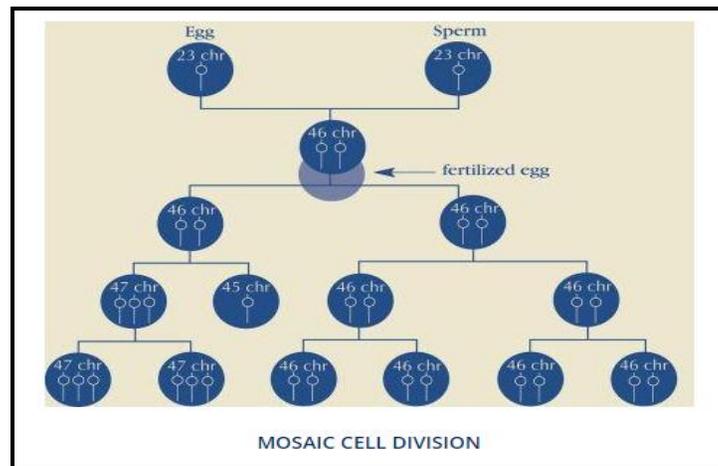


Figura 3- Síndrome de Down por Mosaicismo do Cromossomo 21 (adaptado de www.ndss.org)

As principais características apresentadas nos indivíduos com SD são hipotonia, frouxidão ligamentar e instabilidade atlantoaxial^{13,14}, comprometimento intelectual, fácies típica, retardo no desenvolvimento e crescimento e a presença de diversas anomalias congênitas como cardiopatias que acometem aproximadamente 40% dessa população^{15,16}. Ainda são descritas outras características, como braquicefalia, rosto arredondado, língua hipotônica (protusa), prega epicântica, fissura palpebral oblíqua, pavilhão auricular menor, nariz pequeno, boca e dentes pequenos e prega palmar transversal única^{13,14,17}.

1.1.1- Doenças Associadas na SD (manifestações clínicas)

As pessoas com SD têm mais probabilidade de certos problemas de saúde em relação à população sem a síndrome como:

- a)** Anomalias hematológicas^{14,18}: sendo as mais comuns policitemia, macrocitose, trombocitopenia, leucopenia, trombocitose, reações leucemóides, síndrome mieloproliferativa transitória^{14,19} e maior risco de desenvolverem leucemia²⁰;
- b)** Manifestações otorrinolaringológicas^{14,21}: a apneia obstrutiva do sono²² pode ocorrer em 50 a 100% das pessoas com SD, sendo que quase 60% das crianças apresentam algum distúrbio anormal do sono dos 3,5 aos 4 anos de idade. Alguns dos fatores que contribuem são: o baixo tônus muscular na boca e nas vias respiratórias superiores, condutores de ar estreitos no terço médio facial (hipoplasia médio facial) e na garganta, assim como a língua relativamente grande e a hipertrofia dos tecidos adenóide e tonsilar. Também, o aumento de infecções das vias respiratórias superiores e secreções nasais, assim como a obesidade, contribuem para o colapso e a obstrução da orofaringe e hipofaringe^{14,21-23};
- c)** Anomalias do sistema cardiovascular: o defeito do septo atrioventricular (DSAV)²⁴, a comunicação interventricular (CIV) e a comunicação interatrial (CIA) são doenças que acometem entre 40 e 50% dos indivíduos com SD⁹;

- d)** Doença neuro-degenerativa: a doença de Alzheimer: os adultos com SD têm maior risco de desenvolverem a doença em torno da quarta a sexta década de vida^{14,25};
- e)** Problemas gastrointestinais⁷: refluxo gastroesofágico, atresia e estenose duodenal, anomalias esofágicas, fístula traqueoesofágica, hérnia hiatal, doença de Hirschsprung²⁶ que acarreta constipação permanente em 20% dos casos, e doença celíaca^{27,28} que pode acometer 16% dessa população são os problemas gastrointestinais mais frequentes^{14,27-30};
- f)** Problemas no sistema nervoso: transtorno de espectro desenvolvimento autista que acomete 1% dos indivíduos com SD^{9,14} e síndrome de West com prevalência entre 1 a 13% dos indivíduos com SD⁹;
- g)** Transtornos endócrinos e metabólicos: destacam-se a baixa altura que acomete mais de 90% dos indivíduos com SD³¹; além da obesidade, dos distúrbios associados a ela, como resistência a insulina, diabetes, dislipidemia, entre outros³². Também são muito frequentes os distúrbios da tireoide, com hipo ou hipertireoidismo^{33,34} que afetam em torno de 10% das crianças com SD e entre 13 a 50% dos adultos¹⁴, assim como o hipotireodismo³⁵ e o hipotireoidismo subclínico³⁶⁻³⁷;
- h)** Problemas de visão: podem afetar mais da metade das pessoas com SD, incluindo a catarata que ocorre em pelo menos 15%, a pseudo-estenose do ducto lacrimal em 85% e o vício de refração em 50%^{9,14};
- i)** Deficiência intelectual: a maioria dos indivíduos com SD tem comprometimento cognitivo, sendo o nível de leve a moderado^{14,38} com um quociente de inteligência de leve (QI de 50-70), moderado (QI de 35-50) ou ocasionalmente grave (QI de 20-35)³⁹. Os déficits cognitivos são principalmente na morfossintaxe, na memória verbal de curto prazo e na memória explícita de longo prazo²⁵;

- j) Problemas de saúde mental: os mais comuns incluem a ansiedade, os comportamentos repetitivos, o transtorno obsessivo-compulsivo, o transtorno de ânimo, os comportamentos de oposição, impulsividade, desatenção ou depressão em torno de 20%^{14,38,40};
- k) Autoimunidade: os indivíduos com SD têm maior predisposição a qualquer doença autoimune, incluindo tireoide, vitiligo, alopecia, anemia, entre outras⁴¹;
- l) Problemas ortopédicos: estão presentes em cerca de 20% dos casos, sendo os mais frequentes a instabilidade da coluna cervical superior com a luxação atlantoaxial, escoliose, luxação do quadril, instabilidade patelar e problemas nos pés⁴²;
- m) Problemas de audição: a perda auditiva pode ocorrer em 75% e a otite de repetição em 50 a 70% dos indivíduos com SD⁹.

1.2- Obesidade

A obesidade é definida como excesso de gordura corporal^{43,44}, sendo considerada uma doença crônica⁴⁵, complexa⁴⁶, de etiologia multifatorial^{47,48} e metabólica^{49,50}, caracterizada pelo desequilíbrio entre o consumo calórico e a redução no gasto energético⁵¹ (com balanço energético positivo⁵²). Sua ocorrência pode ser decorrente de fatores genéticos⁵³ (mutações de um único gene ou susceptibilidade genética), ambientais⁵⁴ e comportamentais⁵⁵.

Segundo a *The Obesity Society* (2010)⁵⁶, a obesidade é uma condição complexa com muitos contribuintes causais, incluindo muitos fatores que estão fora do controle de uma pessoa, contribuindo casualmente para problemas de saúde, deficiência funcional, doenças graves, redução da qualidade de vida e mortes⁵⁷. Como também, pode levar a sérias consequências físicas, psicológicas e sociais⁵⁸ e ao risco maior de morbimortalidade por enfermidades crônicas não transmissíveis, como o *diabetes mellitus* tipo 2, dislipidemias, hipertensão,

doença arterial coronária, acidente vascular cerebral (AVC), compreendendo um dos mais graves problemas de saúde pública⁵⁹⁻⁶¹.

1.2.1- Fisiopatologia da obesidade

Devido à obesidade ser considerada um problema de saúde pública e ser a causa para as altas taxas de doenças metabólicas⁶², a função biológica do tecido adiposo vem sendo estudada profundamente nas últimas décadas⁶³, particularmente os adipócitos que secretam as adipocinas (hormônios que sinalizam aos órgãos fundamentais para manter a homeostase metabólica)⁶⁴.

O tecido adiposo é um tipo de tecido conjuntivo frouxo, composto de células denominadas adipócitos (adipo = gordura) que originalmente se derivam dos lipoblastos⁶⁵. Os adipócitos são células especializadas no armazenamento de lipídios na forma de triglicerol (que são compostos por três moléculas de ácidos graxos com uma molécula de glicerol) em seu citoplasma^{66,67} e na reserva de gordura (reservatório energético corporal) para regular a temperatura corporal⁶⁸, secreção de proteínas⁶⁹ (entre elas a leptina)⁷⁰, função imune^{71,72}, além de funções endócrinas^{73,74}. A função hormonal é executada por meio de mensageiros químicos que estimulam ou inibem reações sobre o próprio adipócito (atividade autócrina), local (atividade parácrina) ou à distância (atividade endócrina)⁷⁵.

Em relação à obesidade, esta pode estar associada com importantes anomalias na função endócrina⁷⁶, dentre as quais a hiperinsulinemia e a resistência a insulina (alterações mais conhecidas), que podem acarretar o diabetes do tipo 2, síndrome metabólica (SM)^{77,78} e a doenças cardiovasculares (DCV)⁸⁰.

O tecido adiposo constitui entre 15 e 20% do peso corporal nos homens e entre 20 e 25% nas mulheres⁸⁰, encontra-se amplamente distribuído por diferentes zonas do corpo e é um dos tecidos mais abundantes do ser humano, sendo considerado um órgão multifuncional e dinâmico⁵⁵. É classificado,

conforme a função da estrutura de suas células, localização, vascularização, função e coloração em tecido adiposo branco, tecido adiposo marrom⁸¹ e tecido adiposo bege (ou *brite*)^{82,83}.

- a)** O tecido branco (adipócito com diâmetro médio de 60 a 100µm), com capacidade funcional ampla e abrangente, encontra-se distribuído por todo o organismo, por quase toda a região subcutânea, órgão e vísceras da cavidade abdominal ou do mediastino e por diversos grupos musculares⁶⁸. O adipócito branco armazena triacilgliceróis (óleo) em uma única gota grande⁶⁸, tem poucas mitocôndrias e baixa capacidade oxidativa⁸⁴. O papel principal é o armazenamento de lipídeos, na forma de triglicerídeos (durante o consumo de energia) e de ácidos graxos (durante a liberação, quando o gasto energético supera o consumo de energia), controlando o metabolismo energético⁸⁵, como também participando ativamente na homeostase energética e nas funções energéticas⁸⁶;
- b)** O tecido marrom (adipócito com diâmetro médio de 30 a 40µm) encontra-se em fetos e recém-nascidos⁶⁸, é composto por alta densidade de mitocôndrias⁸⁴ que liberam calor por meio da oxidação dos ácidos graxos e várias gotículas lipídicas citoplasmáticas⁶⁸. Acredita-se que em humanos adultos este tecido não está mais presente devido à diminuição dos seus depósitos, que ocorre rapidamente com o passar dos anos^{87,88}. É um órgão altamente vascularizado e rico em mitocôndrias, cumpre uma função termogênica (metabolizando gordura), especializado na produção de calor (termogênese) quando o organismo necessita⁸²;
- c)** O tecido adiposo bege (*brite*) acredita-se que, em humanos adultos⁸⁹, tem origem nos adipócitos brancos (mistura de adipócitos brancos com adipócitos marrons)⁷⁷ nas áreas cervical e supraclavicular⁸³. Em situações de exposição ao frio⁹⁰, para manter adequada temperatura corporal, aumenta o metabolismo em geral⁸⁷ e ajuda a combater o ganho de peso com o aumento de consumo de energia em todo o corpo⁹¹.

A distribuição anatômica do tecido adiposo no corpo humano é realizada em diferentes proporções, dependente de fatores como o sexo, idade, raça, concentrações hormonais, etnia, genótipo, dieta, atividade física e medicação. É dividido tradicionalmente em dois compartimentos, com diferentes características metabólicas: o tecido adiposo subcutâneo e o tecido adiposo visceral^{83,92}.

1.2.2- Tipos de obesidade

A obesidade pode ser classificada pela literatura científica conforme vários critérios segundo os aspectos anatômico ou fisiológico da célula adiposa, etiologia, origem, distribuição^{93,94}.

- a)** Segundo o número de adipócitos;
- b)** De acordo com a distribuição da gordura (fenótipo);
- c)** Conforme a etiologia;
- d)** Pelo índice de massa corporal (IMC).

a) Segundo o número de adipócitos

O crescimento do tecido adiposo, devido ao desequilíbrio energético decorrente de causas multifatoriais, supõe o aumento do tamanho e número dos adipócitos, devido ao armazenamento do excesso de energia nos adipócitos, classificando-se a obesidade como hipertrofia (aumento do volume dos adipócitos) ou hiperplasia (aumento do número de células de adipócitos - ou adipogênese)⁹⁵⁻⁹⁷. O tecido adiposo com as alterações ocasionadas com a hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos, cumpre um papel importante na homeostase energética em todo o corpo⁹⁷.

b) De acordo com a distribuição da gordura (fenótipo)

- I- Na parte inferior do corpo, entre as regiões da coxa, quadris e nos glúteos, denominada de obesidade **ginóide**, subcutânea e gluteofemoral (tipo pera), característica mais frequente do sexo feminino e está associada a complicações hormonais; circulatórias e vasculares periféricas; e a problemas estéticos e ortopédicos⁹⁸⁻¹⁰⁰;
- II- Na parte superior do corpo, entre a região do abdômen e ou tronco (distribuição visceral e torácica), descrita como obesidade andróide ou intrabdominal (tipo maçã), característica mais presente no sexo masculino e está relacionada a problemas cardiovasculares e metabólicos, como prevalência de hipertensão arterial, DCV, resistência à insulina, aterosclerose, dislipidemia e diabetes⁹⁷⁻⁹⁹.

c) Conforme a etiologia

- I- Primária (exógena): representa 95% ou mais dos casos, quando há um desequilíbrio entre a ingestão do alimento e gasto energético¹⁰⁰⁻¹⁰².
- II- Secundária (endógena): representa 5% ou menos dos casos, consequência de determinadas doenças (como: síndromes dismórficas, genéticas, endocrinopatias e afecções do sistema nervoso central- disfunção hipotalâmica) que provocam o aumento da gordura corporal¹⁰⁰⁻¹⁰².

d) Pelo IMC - denominado Índice de Quételet¹⁰³

A obesidade pode ser diagnosticada pelo indicador nutricional IMC, que é definido com uma equação simples entre o peso (em quilogramas) dividido pela altura (em metros) ao quadrado ($\text{peso}/\text{altura}^2$) e expresso em kg/m^2 ¹⁰⁴.

Esta fórmula foi criada no ano de 1832, pelo estatístico, sociólogo e matemático belga Adolphe Quételet, que estabeleceu a curva de distribuição antropométrica da população do seu país e definiu que o peso corporal pode ser corrigido em função da altura¹⁰³. Porém, a denominação “IMC” foi feita por Keys et al. no ano de 1972¹⁰⁵.

De acordo com a *World Health Organization (WHO)*¹⁰⁴, o IMC é uma medida útil para se obter o índice de obesidade da população adulta e para definir fatores de risco cardiovasculares. Sendo a classificação do IMC dividida em: obesidade classe I é definida com o IMC entre 30,0 e 34,9kg/m²; obesidade classe II com o IMC entre 35,0 e 39,0kg/m²; e obesidade classe III quando o IMC for $\geq 40,0$ kg/m²¹⁰⁴. Este índice foi estabelecido como principal medida, porque está relacionado com o percentual de gordura corporal (%GC)¹⁰⁶. No entanto, o IMC varia de acordo com determinadas circunstâncias como a idade¹⁰⁷, estadios de maturação sexual¹⁰⁷, raça¹⁰⁸, sexo¹⁰⁸ e etnia¹⁰⁹, fatores estes que devem ser tratados com atenção em pesquisas entre os diferentes grupos¹¹⁰.

1.2.3- Incidência da obesidade

A obesidade está crescendo em ritmo alarmante em todo o mundo, tanto nos países em desenvolvimento como nos desenvolvidos^{111,112}, afetando aproximadamente 1,5 bilhões de pessoas no mundo¹¹³. No entanto, a prevalência de obesidade entre homens e mulheres varia muito, dentro e entre os países e, em geral, as mulheres são mais obesas do que os homens¹¹⁴.

Ng et al.¹¹⁵ verificaram, por meio de seu estudo, que o número de pessoas com sobrepeso e obesidade aumentou de 857 milhões em 1980 para 2,1 bilhões em 2013, representando praticamente mais que o dobro de afetados entre esses anos.

Recentemente a WHO (2015)¹¹⁶ apresentou em seu informe descritivo (Nº311) resultados sobre o sobrepeso e a obesidade no ano de 2014, contabilizaram mais de 1,9 bilhões de adultos (com mais de 18 anos)

com sobrepeso, dos quais 600 milhões eram obesos, representando em geral cerca de 13% da população adulta (11% homens e 15% mulheres). Estes resultados aproximaram-se de uma estimativa realizada pela mesma organização em 2006¹¹⁷, na qual apontaram que até o ano de 2015 cerca de 2,3 bilhões de adultos teriam sobrepeso e que haveria mais de 700 milhões de obesos e caso não fossem tomadas providências em 2025 seriam acometidos cerca de 50% da população mundial¹¹⁸.

Na América Latina a obesidade e as doenças não transmissíveis associadas, tornaram-se problema de saúde pública, mesmo com a desnutrição ainda em evidência em algumas áreas¹¹⁹.

Um estudo recentemente publicado e realizado pela Organização das Nações Unidas (ONU) “Relatório de Desenvolvimento Humano 2014”¹²⁰, em 2008 categorizou a população adulta obesa (considerados adultos com 20 anos de idade ou mais) de alguns países, conforme a classificação do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) que está resumida no Quadro 2. O que demonstra que a obesidade está presente em todos os países, independentemente do nível socioeconômico e do desenvolvimento humano.

Quadro 2- Frequência de obesidade em indivíduos acima dos 20 anos de idade segundo o índice de desenvolvimento humano (IDH).

Classificação do IDH	Frequência de obesidade (%)
Desenvolvimento Humano Muito Elevado	
1º Noruega	19,8
5º Estados Unidos	31,8
6º Alemanha	21,3
12º Suécia	16,6
14º Reino Unido	24,9
17º Japão	4,5
26º Itália	17,2
27º Espanha	24,1
41º Chile	29,1
41º Portugal	21,6
49º Argentina	29,4
Desenvolvimento Humano Elevado	
50º Uruguai	23,6
71º México	32,8
79º Brasil	19,5
82º Peru	16,5
102º República Dominicana	21,9
Desenvolvimento Humano Médio	
103º Maldivas	16,1
111º Paraguai	19,2
144º Guiné Equatorial	11,5
Desenvolvimento Humano Baixo	
145º Nepal	1,5
187º Níger	2,5
Agrupamentos de IDH	
Muito Elevado	22,0
Elevado	12,5
Médio	5,9
Baixo	5,4
Regiões	
Estados Árabes	25,5
Ásia Oriental e Pacífico	5,6
Europa e Ásia Central	23,1
América Latina e Caribe	23,6
Ásia do Sul	3,2
África Subsaariana	7,6

Segundo os dados de Hill¹²¹, o contínuo aumento das taxas de obesidade na maioria dos países sugere que os atuais programas e iniciativas destinadas a combater a epidemia de obesidade não foram bem sucedidos em reverter esse quadro.

Em 2010, o excesso de peso e a obesidade foram apontados como causadores de 3,4 milhões de mortes no mundo¹¹⁵, sendo somente a obesidade considerada a origem de 2,8 milhões de mortes ao ano¹²², sendo considerada uma epidemia mundial e grave problema de saúde pública¹²³. Não sendo atribuída à obesidade especificamente a causa das mortes, mas sim às condições e às complicações que ela acarreta ao indivíduo, como as doenças associadas¹²⁴⁻¹²⁶, danos à saúde e, por conseguinte, a diminuição da expectativa de vida^{125,127}.

Tal fato certamente acontece devido ao estilo de vida adotado pela população contemporânea com hábitos impróprios para a sua saúde, consumindo alimentos ricos em calorias, com a redução de atividades físicas e de lazer, sedentarismo, como também com a permanência por muito tempo no microcomputador, no vídeo game e em frente à televisão^{117,128,129}.

Alguns autores destacam que o modo de como o adulto se alimenta, exercita e responde ao estresse, é estabelecido desde criança, já que é fortemente influenciada pelo comportamento da família. Crianças e adolescentes obesos podem se tornar adultos obesos^{130,131}.

Com o avanço da obesidade na infância, condição difícil de reverter quando se encontra na fase adulta, governos, cientistas, médicos, docentes e profissionais das áreas de ciências e da saúde têm-se mobilizado para encontrem soluções na prevenção, cuidado e controle da obesidade, devido às sérias consequências relacionadas às doenças que ela pode provocar nos indivíduos (sejam estes: crianças, adolescentes, adultos e/ou idosos).

1.2.4- Diagnóstico da obesidade em crianças e adolescentes

Nas últimas décadas, observou-se, por meio de estudos epidemiológicos, diminuição na prevalência da desnutrição infantil e um acréscimo da obesidade^{132,133}. Essa elevação da prevalência e da incidência da obesidade na população infanto-juvenil é considerada hoje um problema de saúde pública¹³⁴.

Um estudo, realizado por Ng et al.¹¹⁵, verificou que entre os anos de 1980 e 2013 a prevalência de sobrepeso e obesidade somados aumentou 47,1% nas crianças. Representando nos países desenvolvidos 23,8% dos meninos e 22,6% das meninas que estavam acima do peso (sobrepeso + obesidade) e nos países em desenvolvimento 12,9% dos meninos e 13,4% das meninas¹¹⁵.

No Brasil, em 2013, o sobrepeso e a obesidade representaram 7,3% das crianças menores de 5 anos de idade¹²⁰; 30% de 5 a 9 anos de idade e 20% de 10 a 19 anos de idade¹³⁵. Na América Latina as taxas mais altas foram encontradas no Chile com 23% das crianças aos 6 anos de idade e no Peru com 1,8% em crianças abaixo dos 5 anos de idade¹³⁶. E recentemente, segundo um informativo da WHO (2015)¹¹⁶, em 2013 mais de 42 milhões das crianças menores de 5 anos apresentaram sobrepeso no mundo.

Nesse sentido, a maioria dos estudos epidemiológicos destaca as profundas mudanças no estilo de vida das crianças e adolescentes, como o aumento do sedentarismo¹³⁷ (inatividade física e baixo condicionamento físico), hábitos alimentares inadequados¹³⁸ (de alto conteúdo energético: gordura saturada e colesterol), assim como os fatores ambientais¹³⁹ e comportamentais¹⁴⁰ contribuíram para esse quadro crítico de sobrepeso e obesidade.

A obesidade infanto-juvenil está associada a uma variedade de consequências adversas à saúde que se instalam nessa idade ou na vida adulta (comorbidades), que podem incluir a hipertensão arterial, dislipidemia, asma, apneia do sono, puberdade precoce, baixa autoestima, ansiedade, DCV, problemas osteoarticulares e estresse psicossocial^{132,141-143}. Devido a esses fatos,

avaliar a história clínica da criança com sobrepeso e obesidade é de suma importância, pois ajuda a compreender e identificar a etiologia, assim como quantificar a gravidade¹⁴⁴, visto que certas comorbidades, como o *diabetes mellitus* tipo 2 e a esteatose hepática, que eram consideradas doenças do adulto, são vistas atualmente em crianças e adolescentes obesos¹⁴⁵.

Junto com os problemas de saúde ao longo prazo, a obesidade infantil está associada ao curto prazo a problemas psicossociais, incluindo a marginalização social, baixa autoestima e qualidade de vida comprometida¹⁴⁶.

1.2.5- Métodos diagnósticos

O diagnóstico de sobrepeso e obesidade pode ser obtido por métodos diretos e indiretos. O método direto é normalmente utilizado para a dissecação de cadáveres, no qual ocorre a separação e a pesagem de cada um dos componentes corporais separados, não sendo muito empregado atualmente. No método indireto não ocorre a manipulação dos componentes separadamente e há três formas para se estimar a composição corporal: **1)** métodos químicos: propõem que a massa livre de gordura indica uma constância quanto à quantidade de alguns elementos químicos como água, potássio, carbono, nitrogênio e outros, sendo dosados o potássio radioativo, a diluição de óxido de deutério e a excreção de creatinina urinária; **2)** métodos bioquímicos: utilizam amostras de sangue e urina; **3)** métodos físicos: são os baseados em técnicas que avaliam fenômenos físicos, sendo os mais conhecidos o ultrassom, raio X, ressonância nuclear magnética, densitometria, impedância elétrica (BIA), interactância infravermelha, tomografia computadorizada, absorvometria fotônica, condutividade elétrica, pesagem hidrostática e absorvometria de raios X de dupla energia (DXA)¹⁴⁷⁻¹⁵².

Face às dificuldades decorrentes da aplicação de alguma das outras técnicas, são utilizados os métodos duplamente indiretos que são constituídos por técnicas alternativas mais comuns e são responsáveis pelas medidas

antropométricas, que incluem circunferências corporais, proporções peso-altura (peso/estatura) e medidas de dobras cutâneas (DC). Os procedimentos duplamente indiretos são validados por um método indireto, mais frequentemente a pesagem hidrostática e a DXA (ferramenta considerada como padrão-ouro para análise da composição corporal)¹⁴⁷⁻¹⁵². Dentre as medidas antropométricas, tem-se adotado com frequência o IMC pela sua facilidade, praticidade e rapidez. Também outras técnicas são empregadas, como as medidas das DC para se verificar a distribuição da gordura corporal; as medidas da circunferência da cintura (CC) para se verificar o acúmulo da adiposidade na região abdominal; a circunferência do quadril (CQ) para se averiguar o acúmulo de gordura gluteofemoral e a circunferência do braço (CB) para se conferir a gordura não visceral¹⁵²⁻¹⁵⁵. A circunferência do pescoço, apesar de pouco usada, também é um bom indicador de obesidade central, com alta correlação com o IMC e as comorbidades da obesidade¹⁵⁶⁻¹⁵⁸.

1.2.5.1- Critérios de avaliação do IMC em crianças e adolescentes

Para se avaliar o estado nutricional de crianças e adolescentes pode também ser utilizado o IMC, no qual três critérios são conhecidos internacionalmente e aplicados mundialmente em pesquisas, sendo os da IOTF (2012)¹⁵⁹; *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (2002)¹⁶⁰; WHO (2007)¹⁶¹ e no Brasil os critérios de Conde Monteiro (2006)¹⁶² específicos para a população brasileira:

- a) Classificação do IMC recomendado pela IOTF (2000)¹⁵⁹: a partir dos pontos de corte de IMC de adultos foram confeccionadas curvas para idade e sexo para crianças e adolescentes de 6 a 18 anos. Foram estabelecidos os pontos de corte do IMC, para ambos os sexos, sendo 25kg/m² para sobrepeso e 30kg/m² para obesidade¹⁶³. Neste estudo os autores construíram curvas de percentis de IMC pelo método LMS (*lambda; mean; sigma*) representando assimetria, mediana e coeficiente de variação respectivamente. Em 2007, Cole et al.¹⁶⁴

utilizando o mesmo método do estudo anterior, introduziram pontos de corte do IMC para classificar baixo peso em crianças e adolescentes, divididos em idade e sexo. Posteriormente, em 2012, Cole e Lobstein¹⁵⁹, atualizaram esses pontos de corte, utilizando amostras de outros países e confeccionaram curvas baseadas novamente no método LMS e propuseram os pontos de corte de escore z para o IMC, divididos em seis diferentes classificações - magreza 3; magreza 2; magreza 1; sobrepeso; obesidade e obesidade grave para crianças e adolescentes de 2 a 18 anos;

- b)** Classificação do IMC conforme o CDC: estudos realizados por Kuczmarski et al. (2002)¹⁶⁰ e Ogden et al. (2002)¹⁶⁵ estabeleceram gráficos de crescimento para crianças de ambos os sexos, com idade de 0 a 36 meses e de 2-20 anos, que participaram de um inquérito nacional americano. Os pontos de corte para definir sobrepeso foi entre os percentis 85 e 95 e para a obesidade acima do percentil 95;
- c)** Classificação do IMC pela WHO: o estudo de Onis et al.¹⁶¹, realizado com uma amostra representativa de crianças dos Estados Unidos, Brasil, Gana, Índia, Noruega e Omã, com gráficos de crescimento para crianças de 0-5 anos. Para os gráficos de crescimento dos 5-19 anos, foram utilizados dados do “*National Centre for Health Statistics (NCHS)*”. Os pontos de corte utilizados para definir sobrepeso e obesidade foram os percentis 85 e 95, respectivamente;
- d)** Classificação do IMC por Conde e Monteiro¹⁶²: estudo realizado no Brasil com a confecção de curvas de referência para o IMC para crianças e adolescentes brasileiros, com idade de 2 até 19 anos, divididas por idade e sexo. Para se definir o estado nutricional, foram determinados pontos de corte a partir dos valores de IMC de 17,5Kg/m², 25Kg/m² e 30Kg/m² (para indivíduos adultos). A amostra utilizada no estudo foi recolhida de uma coleta realizada pelo IBGE em 1989 e os critérios são válidos somente para o Brasil.

Não se pode esquecer que o uso de DC e das circunferências (CC, CQ, CC/CQ e pescoço), que também são aplicados em crianças, tem boa correlação com o IMC, com a obesidade central, e com as comorbidades da obesidade¹⁶⁶. Em crianças, também se aplica muito a correção das circunferências pela altura (CC/altura, CQ/altura, circunferência do pescoço/altura)¹⁶⁶.

1.2.6- Obesidade na SD

Lopes et al.¹⁶⁷ descreveram em seu estudo, que há pouca concordância entre as distribuições Peso/Idade (P/I), Altura/Idade (A/I), Perímetro Cefálico (PC)/Idade (PC/I) e IMC/Idade (IMC/I), assim como não há consenso em relação ao critério de classificação e distribuições de referência para P/I, A/I, PC/I e IMC/I implantados e avaliados nas crianças com SD, embora existam distribuições específicas de P/I, A/I, PC/I, IMC/I que foram elaboradas e desenvolvidas em certos países, como Canadá, Suécia, Reino Unido e Republica da Irlanda, EUA, Espanha, Portugal, Itália e Arábia Saudita.

Segundo Bertapelli et al.³¹, as curvas de crescimento para crianças com SD, foram estruturadas e desenvolvidas para lidar com os critérios específicos das diferenças físico-culturais, econômicas, étnicas, psicossociais, nutricionais e nacionais de cada país, havendo a necessidade de se verificar a reprodutibilidade dessas curvas e identificar possíveis ameaças à validade externa e interna, assim como devem ser desenvolvidas novas curvas capazes de se reproduzirem nacional e internacionalmente para se evitarem falsos diagnósticos e por conseguinte ajudar na qualidade de vida das crianças e adolescentes com SD.

Embora não hajam respostas adequadas, alguns dados científicos apontam que o crescimento das crianças com SD difere das crianças sem a síndrome, devido à precocidade no início do estirão de crescimento e na redução da velocidade do seu crescimento linear, ocasionando como consequência um indivíduo de baixa estatura (altura) em relação a outro indivíduo sem a

síndrome^{12,167,168}. Bertapelli et al. (2014)³¹ verificaram que em quase todos os estudos que avaliaram as curvas de crescimentos em crianças e adolescentes com SD, apresentaram resultados de baixa altura [a altura final variou de -0,4Desvio-Padrão (DP) a -4,0DP]. Dessa forma esse déficit de crescimento pode ser um fator contribuinte para a obesidade, já que pode estar relacionado à redução das necessidades energéticas^{12,167,168}.

Para Rimmer et al. (2010)¹⁶⁹ adolescentes com SD estão propensos a serem obesos entre duas a três vezes mais em relação aos adolescentes sem a síndrome, evidenciando que a obesidade é significativamente maior nessa população¹⁷⁰, deixando-os propensos a terem problemas de saúde na transição para a vida adulta.

Alguns autores associam a obesidade em crianças e adolescentes com SD ao sedentarismo, à alimentação inadequada e à super-proteção^{168,171}, também, sugerem que tenham um metabolismo diferente das crianças da mesma idade sem a síndrome, por acreditarem que utilizam menos calorias no trabalho do seu metabolismo¹². Bem como, atribuem às comorbidades (que são comumente encontradas nessa população) o excesso de peso em crianças com SD¹⁷² ou concedem à prevalência de sobrepeso e obesidade o desenvolvimento precoce dessas comorbidades^{173,174}. No entanto, há a necessidade de se entender os motivos que ocasionam a obesidade nessa população¹⁷⁵, pois são escassos estudos e dados sobre as causas e consequências da obesidade^{172,176}.

1.2.7- Obesidade e doença cardiovascular

Diversos estudos, como vistos anteriormente, apontam que a obesidade está associada a inúmeras comorbidades, alcançando proporções epidêmicas globais afetando crianças e adultos^{177,178}. Estudos epidemiológicos tem demonstrado que a obesidade é apontada como fator de risco independente para a DCV¹⁷⁹⁻¹⁸¹, sendo que esses riscos de DCV também foram encontrados em

crianças^{182,183}, estando essas crianças obesas mais propensas a desenvolver a DCV¹⁸⁴.

A obesidade, principalmente a abdominal, associada a um agrupamento de fatores de risco (idade, dislipidemia, hipertensão, *diabetes mellitus*, sexo, histórico familiar de DCV e tabagismo) e a inúmeras comorbidades, contribuem para o aumento significativo para o risco de DCV^{180,185,186} e a aterosclerose¹⁸⁷. Quando presente, o excesso de tecido adiposo intrabdominal e/ou visceral é relacionado com fatores de risco cardiometabólico^{188,189}. Para Litwin¹⁹⁰, independente de como é feita a definição da obesidade ou quais os métodos utilizados de avaliação, é necessário compreender a fisiopatologia das DCV relacionadas com a obesidade, assim como verificar quais os tipos de obesidade que se relacionam com as DCV, sendo toda obesidade potencialmente prejudicial.

1.3- Doença cardiovascular

A causa da DCV é representada por transtornos cardíacos e dos vasos sanguíneos, no qual se incluem a hipertensão arterial e a doença arterial periférica. A sua etiologia é complexa e multifatorial, na qual os fatores genéticos, fatores bioquímicos e fisiológicos, acrescidos a fatores ambientais atuam em conjunto para o início e desenvolvimento da DCV¹⁹¹⁻¹⁹⁴.

Nas DCV encontram-se aneurisma da aorta, angina do peito, arritmias, aterosclerose coronária, AVC, doença arterial periférica, doença cardíaca coronária, doença cardíaca congênita, insuficiência cardíaca, insuficiência venosa e o infarto do miocárdio^{195,196}.

Estima-se que em 2008 tenha ocorrido o óbito de 17,3 milhões de pessoas devido à DCV, o que representa 30% de todas as mortes que ocorreram no mundo¹⁹¹. Segundo a OMS, dentre as DCV, a doença coronariana e os AVC continuarão sendo a principal causa de morte até 2030, com estimativa de cerca de 23,3 milhões mortes por estas duas causas¹⁹¹.

Alguns autores sugerem que os processos ateroscleróticos da DCV se iniciam cedo na infância e são influenciados ao longo da vida¹⁹⁷⁻²⁰⁰. Essas manifestações clínicas da DCV, como os fatores de risco, podem ser identificados tanto na infância (com o aparecimento, em crianças com 3 anos de idade, estrias gordurosas, precursoras das placas ateroscleróticas, localizadas na camada íntima da aorta) como na adolescência (aparecimento de estrias gordurosas, precursoras das placas ateroscleróticas nas coronárias)²⁰¹⁻²⁰³. Porém, a DCV não se constitui como causa eminente de mortes em crianças e adolescentes, pois a sua manifestação é mais comum nos adultos^{201,202,204,205}.

Segundo a *International Diabetes Federation (IDF)*²⁰⁶, a aterosclerose leva à formação de placas de ateroma, material gorduroso que pode acumular-se no interior das paredes arteriais e reduzir o diâmetro das artérias, prejudicando o fluxo de sangue. Também as placas de sangue são propensas a rupturas ou a ulcerar, propiciando o local para formação de coágulos sanguíneos, que podem bloquear parcial ou completamente os vasos e ocasionar manifestações clínicas mais graves da DCV, como o AVC e o ataque cardíaco. As principais manifestações da DCV podem ser representadas em três grupos: a) as doenças que afetam o coração e circulação coronária (doença cardíaca coronária); b) as que afetam o cérebro e a circulação cerebral (doença cerebrovascular); e c) as que afetam os membros inferiores (doença vascular periférica).

1.3.1- Fatores de risco cardiovascular

Define-se fator de risco como qualquer característica, atributo ou traço do indivíduo, que está presente precocemente na vida associado ao aumento da probabilidade de se desenvolver uma doença ou lesão²⁰⁷.

Os fatores de risco cardiovascular são bem definidos, incluem os fatores de risco modificáveis e os fatores de risco não modificáveis. A obesidade e o excesso de peso, as dislipidemias, a hipertensão arterial, a inatividade física e

baixa aptidão física, e a dieta inadequada são consideradas como os principais fatores de risco modificáveis da DCV, assim como o tabagismo e o diabetes^{195,196,208-210}. Entre os fatores de risco não modificáveis, encontram-se a idade e o sexo²⁰⁹ e os de caráter hereditário (histórico pessoal e familiar de DCV)²¹¹. Também, podem ser definidos os fatores de risco cardiovascular em biológicos (hipertensão, obesidade, concentrações lipídicas e de lipoproteínas) e em fatores relacionados ao comportamento (dieta, prática de atividade física, sedentarismo e tabagismo)²¹².

Embora alguns sintomas cardiovasculares sejam mais comuns na meia idade, evidências sugerem que os precursores da DCV se originam na infância e que são progressivos durante a vida contribuindo com o processo aterosclerótico²¹³.

Dentre os riscos cardiovasculares, um dos aspectos mais importantes para a intervenção e tratamento é o risco coronariano, originado pela hipertensão arterial e/ou dislipidemia, que é uma aproximação razoável do risco cardiovascular, já que há a probabilidade de ocorrerem as doenças cerebrovascular e arterial periférica²¹⁴. A pressão arterial elevada (13%), alterações na glicemia (6%), inatividade física (6%), sobrepeso e obesidade (5%) e dislipidemias (94%) estão entre os principais fatores de risco atribuídos à DCV, fatores estes metabólicos e comportamentais que acometem o mesmo indivíduo, que podem ocasionar certas DCV como o infarto agudo do miocárdio^{195,215}.

1.3.2- Principais fatores de risco cardiovascular

- a) Pressão arterial (PA) elevada: aumenta o risco de sofrer uma DCV já que pode forçar o coração a trabalhar mais, acometendo o indivíduo a doenças do coração, problemas nos olhos, nos rins, AVC e doenças do sistema nervoso. Visto que outros fatores de risco podem ocasionar hipertensão, é possível sofrer de seus agravos, sem haver outros fatores de risco. Também a

hipertensão arterial é comum entre as pessoas com obesidade, diabetes e a hiperlipemia^{206,216};

- b)** Colesterol total (CT) elevado: é um dos principais fatores de risco cardiovascular. Quando o sangue de uma pessoa contém aumento de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), estas começam a se acumular sobre as paredes das artérias formando uma placa, ocasionando um entupimento, dando início ao processo da aterosclerose²¹⁷. Quando essas placas se localizam nas artérias coronárias, existe um risco maior de haver um problema no coração^{206,216};
- c)** Diabetes e resistência à insulina: problemas do coração são a principal causa de morte das pessoas que são acometidas com o diabetes tipo 2. As principais complicações do diabetes são as DCV, que representam entre 50 e 80% das mortes, assim como morbidades e perda da qualidade de vida^{206,216};
- d)** Obesidade e sobrepeso: o peso em excesso pode elevar os níveis de CT, ocasionar o aumento de doença arterial coronária e causar hipertensão. A obesidade, principalmente a central, eleva as probabilidades de se adquirir outros fatores de risco cardiovascular, como a hipertensão arterial, diabetes e altas concentrações de CT no sangue^{206,216};
- e)** Antecedentes familiares: caso haja algum parente de primeiro grau com doença do sistema circulatório de manifestação grave e precoce (homens antes dos 55 anos de idade e mulheres antes dos 65 anos de idade), pode-se supor que o indivíduo tenha maior probabilidade de ter um risco cardiovascular^{206,216};
- f)** Inatividade Física: as pessoas inativas têm maior risco cardiovascular, entre eles CT elevado, obesidade, diabetes e hipertensão^{206,216}.

1.3.3- Métodos de avaliação dos fatores de risco cardiovascular

A antropometria é uma técnica que contribui para a identificação precoce para o risco de desenvolvimento da DCV.

Além do IMC, certas medidas antropométricas têm sido utilizadas em conjunto para se verificar o excesso de peso corporal em adultos e crianças, como as CC, CQ, CC/CQ, circunferência do pescoço, relação destas circunferências com a altura. Estas medidas contribuem para avaliar a adiposidade abdominal e geral e também para estimar os fatores associados ao risco cardiovascular²¹⁸, já que existe forte associação do IMC e destas medidas com os fatores de risco^{219,220}.

A medida da CC em adultos com sobrepeso e obesos é uma medição indireta da obesidade central^{221,222}, já que se correlaciona bem com a gordura abdominal (tanto a subcutânea, como a intra-abdominal) e com o risco cardiovascular²²³, servindo como instrumento de detecção preventiva para comorbidades relacionadas à obesidade²²¹. Nas mulheres valores da CC ≥ 80 cm e nos homens valores da CC ≥ 90 ou 94cm são considerados elevados e são indicativos para aumento de risco cardiometabólico^{206,224,225}. Nas crianças, os valores acima do percentil 90 da CC para idade e sexo e, de preferência, para a região ou país, é o valor de corte para se considerar como fator de risco cardiovascular²⁰⁶.

Outros procedimentos são a avaliação dos parâmetros sanguíneos, como glicemia de jejum, CT, LDL, HDL, triglicérides, insulina, proteína C reativa (PCR) e ácido úrico. A avaliação da resistência insulínica pode ser feita por medidas como HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance* = [glicemia (nmol/L) x insulinemia (μ UI/mL)]/22,5) e QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* = $1/[\log(\text{insulinemia } (\mu\text{UI/mL}) + \log(\text{glicemia (mg/dL)})]$ ²²⁶ que apresentam alta correlação com DCV. Também a medida da pressão arterial é fundamental na avaliação do risco cardiovascular²⁰⁶.

Estas avaliações em conjunto representam um risco maior de DCV e síndrome metabólica e são aplicadas também em crianças e adolescentes. A definição de síndrome metabólica em crianças e adolescentes é complexa e pode ser feita de várias maneiras (Quadro 3), sendo a mais aceita atualmente a preconizado pela IDF²²⁷ (Quadro 4).

Quadro 3- Definição de síndrome metabólica (3 ou mais componentes) em crianças e adolescentes.

Componente	Cook et al.²²⁸	De Ferranti et al.²²⁹	Weiss et al.²³⁰
Obesidade	>P90 da CC	>P75 da CC	IMC >2DP (CDC)
Glicemia jejum (mg/dL)	≥110	≥110	>140 e <200 2 horas após TTOG*
Triglicérides (mg/dL)	≥110	≥100	>P95 (NGHS)**
HDL (mg/dL)	≤40	<50	<P5 (NGHS)**
Pressão arterial (mmHg)	>P90	>P90	>P95

*TTOG= teste tolerância oral à glicose; **NGHS= National Growth and Health Study**²³¹

Quadro 4- Definição de síndrome metabólica (3 ou mais componentes) em crianças, adolescentes e adultos pela IDF²²⁷.

Idade	CC	Triglicérides (mg/dL)	HDL (mg/dL)	Pressão arterial (mmHg)	Glicemia (mg/dL)
6 a 10 anos*	>P90				
10 a 16 anos	>P90	≥150	<40	PS >130 ou PD >85	>100 ou DM***
>16 anos e adultos	>94cm para homens e 80cm para mulheres**	≥150	<40	PS >130 ou PD >85	>100 ou DM***

*= síndrome metabólica não pode ser diagnosticada, mas as avaliações laboratoriais devem ser realizadas na presença de história em parentes de primeiro grau de síndrome metabólica, ou *diabetes mellitus* tipo 2, ou dislipidemia, ou DCV, ou hipertensão, ou obesidade; **= estes valores são para Europeus. Para asiáticos, japoneses e americanos usar 90cm para homens e 80cm para mulheres; ***=**DM**=*diabetes mellitus* diagnosticado previamente.

1.3.4- Doença cardíaca na SD

A maioria dos indivíduos com SD apresentam maior vulnerabilidade para doenças e risco de malformação congênita, deficiência física e intelectual em variados graus que requerem a necessidade de prevenção, diagnóstico e tratamento oportuno das diferentes condições de saúde que os afetam²³². Crianças com SD têm mais riscos de desenvolverem determinados problemas de saúde, porém cada pessoa é diferente e pode desenvolver alguma doença grave²³³, sendo algumas doenças aparentes no nascimento e outras que podem se desenvolver ao longo da vida²³⁴.

Com esta preocupação, no ano de 2007, nos Estados Unidos, ocorreu um encontro com membros do CDC, do *National Center on Birth Defects* (NCBD) e da *National Down Syndrome Society* (NDSS), para se definir sobre uma agenda de investigação em saúde pública para a SD, com o objetivo de priorizar a

pesquisa em saúde para esta síndrome. Contou com a presença de especialistas nas áreas da genética clínica e molecular, pediatria, psiquiatria, cardiologia, neurociências, psicologia, epidemiologia, saúde pública entre outros profissionais. Entre os principais objetivos deste encontro estiveram em pauta: identificar possíveis fatores de risco para problemas da saúde, principalmente os modificáveis, para serem criadas como estratégia pesquisas e atividades de intervenção e prevenção, na tentativa de haver melhor compreensão das comorbidades, prevalência, variabilidade clínica, história natural e métodos ideais para avaliação e tratamentos²³⁵.

Alguns autores indicam em seus estudos que todos os recém-nascidos com SD devem ter um acompanhamento inicial e permanente de anomalias e prevenção de doenças comuns associadas^{12,236}. Já que cerca de 50% dos recém-nascidos com SD apresentam defeitos cardíacos congênitos^{9,237}, que podem ocasionar doença cardíaca²³³, na qual por meio da ecocardiografia pode ser reconhecida imediatamente²³². A lesão mais comum é o DSAV total²³⁸ que representa 45% dos casos²³⁶ e a outra lesão que é mais frequente é o CIV com 35% dos casos²³⁹, sendo uma das principais causas de mortes desta população²⁴⁰.

Em crianças com SD, estima-se que as cardiopatias congênitas ocorram entre 40 a 60%²³⁴, o que acarreta graves problemas de saúde com a idade mais avançada. Entre as anomalias cardíacas, a tetralogia de Fallot também é muito frequente nessas crianças¹². Também, a doença vascular pulmonar irreversível se desenvolve precocemente, nas crianças com SD, com lesões cardíacas estruturais, que são implícitas no DSAV total²³⁸. Os pulmões dessas crianças não se desenvolvem tão bem como os das crianças sem a síndrome, em consequência, o crescimento dos vasos sanguíneos nos pulmões torna-se limitado e as artérias estreitadas dos pulmões prejudicam o sistema respiratório que ocasionam a insuficiência cardíaca e dificuldades para respirar¹².

Em jovens com SD, com média de idade de 20 anos, 46% apresentaram prolapso da válvula mitral e 6% insuficiência aórtica²⁴¹.

1.3.4.1- DCV e risco cardiovascular na SD

Poucos autores pesquisam DCV e fatores de risco cardiovascular em crianças, adolescentes e adultos com SD²⁴²⁻²⁴⁷, porém há poucos dados sobre o espectro e resultados^{246,248}.

Alguns adultos com SD podem estar protegidos contra a aterosclerose²⁴⁹, porém, apresentam gordura corporal total elevada, assim como vários fatores de risco de DCV, mas devido à detecção de fatores de risco ser insuficiente, há dificuldade em se estabelecer o risco para o desfecho de DCV²⁴³.

As pessoas com SD apresentam alteração na função autonômica e baixa variabilidade da frequência cardíaca o que pode acarretar em implicações para o risco cardiovascular²⁵⁰.

Para Adelekan et al.²⁴⁹, o perfil lipídico em crianças com SD é menos favorável em comparação com os seus irmãos, independente do peso, no entanto não é claro este procedimento, já que as diferenças observadas podem estar relacionadas com a distribuição da gordura. Pueschel et al.²⁵¹ também não demonstraram diferenças significativas entre indivíduos com SD e grupo controle sem a síndrome, não podendo ser explicada a prevalência de doença arterial coronariana pelas concentrações de lipídios e lipoproteínas nesta população.

Os distúrbios de múltiplos órgãos na SD afetam o sistema cardíaco e vascular, porém, os defeitos cardíacos observados em pacientes é intrigante e pode ser o marco para estudos moleculares futuros²⁵².

Para o diagnóstico precoce e para prevenções e intervenções com o objetivo de diminuir a morbimortalidade na SD, é necessário promover e programar diretrizes com o objetivo de detectar DCV e fatores de risco cardiovascular nestes indivíduos^{253,254}.

Apesar de frequente, o diagnóstico antropométrico da obesidade na SD ainda é pouco estudado e elucidado. Os pontos de corte de IMC, circunferências e outras medidas não devem ser os mesmos que para indivíduos de uma população sem a síndrome, especialmente com altura normal. Portanto, é necessário um aprofundamento nesta avaliação antropométrica da obesidade na SD e a validação dos pontos de corte em relação a um padrão-ouro de avaliação da gordura corporal, como o %GC avaliado pela DXA.

Ainda, apesar da alta frequência de obesidade, doença cardíaca, diabetes e sedentarismo na população com SD e o alto índice de mortalidade destes indivíduos por doença cardíaca, ainda são poucos os estudos que relatam os fatores de risco cardiovascular, a SM e a DCV nesses indivíduos, especialmente entre as crianças e os adolescentes.

Considerando-se que esta população necessita de monitoramento e controle constante e pela escassez de pesquisas relacionadas ao tema desta tese, há a necessidade de se determinarem pontos de corte, que apresentem efetivo diagnóstico de obesidade e risco cardiovascular nesta população, para que assim possam ser aplicados clinicamente e, por conseguinte, na prevenção destas doenças.

Determinar o ponto de corte do IMC para diagnóstico de obesidade e identificar fatores de risco cardiovascular nos adolescentes com SD.

- 3.1-** Estimar o ponto de corte do IMC para o diagnóstico de obesidade em adolescentes com SD de acordo com as diferentes referências para classificação do IMC em relação ao %GC avaliado pela DXA.

- 3.2-** Avaliar os fatores de risco cardiovascular em adolescentes com SD e compará-los em relação ao diagnóstico de obesidade estabelecido pelo escore z IMC da WHO.

4.1- Capítulo 1 (Artigo)

**ESTIMATIVA DO PONTO DE CORTE DO IMC COMO CRITÉRIO DE
DIAGNÓSTICO DE OBESIDADE EM ADOLESCENTES COM
SÍNDROME DE DOWN**

***“ESTIMATED OF THE BMI CUTOFF POINT AS OBESITY DIAGNOSTIC
CRITERIA IN ADOLESCENTS WITH DOWN SYNDROME”***

4.2- Capítulo 2 (Artigo)

**IMPORTÂNCIA DO ESCORE Z DO IMC NA IDENTIFICAÇÃO DOS
FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM ADOLESCENTES
COM SÍNDROME DE DOWN**

***“IMPORTANCE OF THE BMI Z-SCORE IN THE IDENTIFICATION OF
CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN ADOLESCENTS
WITH DOWN SYNDROME”***

**ESTIMATIVA DO PONTO DE CORTE DO IMC COMO CRITÉRIO DE
DIAGNÓSTICO DE OBESIDADE EM ADOLESCENTES
COM SÍNDROME DE DOWN**

***“ESTIMATED OF THE BMI CUTOFF POINT AS OBESITY DIAGNOSTIC
CRITERIA IN ADOLESCENTS WITH DOWN SYNDROME”***

RESUMO

Objetivo: Estimar o ponto de corte do Índice de Massa Corporal (IMC) para o diagnóstico de obesidade em adolescentes com síndrome de Down (SD) de acordo com diferentes referências para classificação do IMC em relação ao percentual de gordura corporal (%GC) avaliado pela absorciometria com raios-X de dupla energia (DXA).

Casuística e Métodos: Amostra constituída de 34 adolescentes com SD (idade: 10 a 17 anos). O IMC foi avaliado de acordo com as referências da *International Obesity Task Force* (IOTF), da *World Health Organization* (WHO) para população geral, e de Myrelid et al. e Styles et al. para população com SD. O %GC foi avaliado pela DXA de corpo inteiro e classificado de acordo NHANES (2011).

Resultados: Os meninos apresentaram altura significativamente maior que meninas e estas %GC maior que os meninos. Todas as referências que usaram IMC para avaliar obesidade apresentaram associação positiva com o %GC avaliado pela DXA no diagnóstico de obesidade. Utilizando a curva ROC em relação ao %GC pela DXA, todas as referências apresentaram alta sensibilidade, porém o escore z do IMC pela WHO apresentou melhor especificidade (85%), com o valor da acurácia de 82% para o ponto de corte acima de 2,14.

Conclusão: Todas as referências utilizadas para o diagnóstico de obesidade apresentaram associação com o %GC avaliado pela DXA, sendo que o ponto de corte do escore z acima de 2,14 da WHO mostrou melhor especificidade.

Palavras-chave: síndrome de Down, IMC, curva ROC, DXA, antropometria.

ABSTRACT

Objective: To estimate the cutoff point of the Body Mass Index (BMI) for the diagnosis of obesity in adolescents with Down syndrome (DS) according to different references for BMI in relation to the percentage of body fat (%BF) measured by absorptiometry dual-energy X-ray absorptiometry (DXA).

Methods: The sample was composed of 34 adolescents with DS (aged: 10 to 17 years old). BMI was evaluated according to the references of the *International Obesity Task Force* (IOTF), the *World Health Organization* (WHO) for the general population, and Myrelid et al. and Styles et al. for people with DS. The %BF was assessed by whole body DXA and classified according to NHANES (2011).

Results: The boys were significantly taller than the girls and this %BF higher than boys. All references who have used BMI to assess obesity was positively associated with %BF measured by DXA in the diagnosis of obesity. Using the ROC curve in relation to %BF by DXA, all references showed high sensitivity, but the z-score of BMI by WHO showed better specificity, with the value of the accuracy of 0.82 for the cutoff point above 2.14.

Conclusion: All the references used for the diagnosis of obesity were associated with %BF measured by DXA, and the cutoff point of z-scores above 2.14 by WHO showed better specificity.

Keywords: Down syndrome, body mass index, ROC curve, DXA, anthropometry.

INTRODUÇÃO

A expectativa de vida da população com síndrome de Down (SD) vem aumentando nos últimos 40 anos¹, porém estudos demonstram alto índice de excesso de peso em crianças e adolescentes com SD^{2,3}. Para alguns autores, crianças e adolescentes com SD tendem a acumular elevada quantidade de gordura⁴ em relação à mesma população sem a síndrome, devido ao sedentarismo⁵, alimentação inadequada que piora com o passar dos anos⁶ e baixa aptidão física^{7,8}. Determinadas comorbidades comumente encontradas nesta população podem agravar ou serem agravadas pela obesidade, como defeitos cardíacos congênitos^{9,10}, redução da função imunológica¹¹, apneia obstrutiva do sono¹², diabetes mellitus¹³, entre outras.

Para determinar a gordura corporal em crianças e adolescentes com SD, pesquisadores têm utilizado alguns métodos indiretos e duplamente indiretos. Dentre estas diferentes técnicas, a absorciometria com raios-X de dupla energia (DXA)^{14,15} e o índice de massa corporal (IMC)^{16,17} têm sido amplamente utilizados para avaliar o estado nutricional¹⁸. Diversos gráficos de peso, estatura e IMC específicos para a SD foram criados¹⁶⁻²⁰, porém, até o momento não há consenso para uma padronização tanto para os procedimentos técnicos como para os parâmetros antropométricos para esta população²¹.

A DXA é uma das ferramentas mais exatas e úteis para avaliar a composição corporal e determinar a distribuição da gordura, sendo considerado padrão ouro para este propósito. Trata-se de um procedimento de imagem que permite a quantificação das massas óssea, muscular e gordurosa, divididas por partes do corpo ou pelo corpo inteiro^{22,23}.

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi estimar o ponto de corte do IMC para o diagnóstico de obesidade em adolescentes com SD de acordo com diferentes referências para classificação do IMC em relação ao percentual de gordura corporal (%GC) avaliado pela absorciometria com raios-X de dupla energia (DXA).

CASUÍSTICA E MÉTODOS

CASUÍSTICA

Trata-se de um estudo descritivo transversal, realizado no ano de 2013, em dois centros de referência de tratamento de SD localizados na cidade de Campinas (São Paulo - Brasil), com uma amostra total de 34 adolescentes com SD, com idade entre 10 e 17 anos, sendo 18 do sexo masculino (média: $14,8 \pm 2,1$ anos) e 16 do sexo feminino (média: $13,7 \pm 2,5$ anos). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em Seres Humanos da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) - parecer nº783/2011, e somente participaram do estudo os adolescentes com autorização por escrito de seus pais e/ou responsáveis.

MÉTODOS

Duas técnicas foram utilizadas para avaliar a composição corporal: IMC e DXA. Para calcular o IMC, foram feitas medidas de peso e estatura dos adolescentes, segundo técnicas padronizadas²⁴. Para avaliar o %GC foi realizada a DXA de corpo inteiro (Lunar iDXA - GE Healthcare - USA). O IMC foi analisado segundo os dados da *International Obesity Task Force (IOTF)*²⁵ e da *World Health Organization (WHO)*²⁶ e transformado em escore z, segundo cada um destes dois parâmetros. O adolescente foi considerado obeso quando apresentou o escore $z \geq 2$, por estas referências. Também foi avaliado o IMC segundo as referências específicas para a SD estruturadas por Myrelid et al.¹⁶ e Styles et al.¹⁷ Conforme Myrelid et al.¹⁶, o adolescente foi considerado obeso quando o seu IMC foi $\geq 2^{\circ}$ Desvio Padrão (DP). Enquanto, segundo Styles et al.¹⁷, o adolescente foi considerado obeso quando o seu IMC foi \geq Percentil 98 (P98). Em relação ao %GC obtido pela DXA, o adolescente foi considerado obeso quando o %GC foi $\geq P90$, conforme a classificação do NHANES (2011)²⁷. Para avaliar a frequência de obesidade de acordo com cada referência de IMC em relação ao %GC estimado

pela DXA, os adolescentes foram classificados em dois grupos, eutróficos (incluindo eutróficos e sobrepesos) e obesos.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram apresentados em média, variação, frequências absoluta e relativa. Para avaliação das variáveis de acordo com o sexo foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para comparação da frequência de obesidade segundo as várias referências foi utilizado o Teste Exato de Fisher. Para a análise da correlação entre as referências diagnósticas de obesidade pelo escore z do IMC pelo IOTF, pela WHO em relação ao %GC pela DXA foi empregado o coeficiente de correlação de Spearman. Em relação ao %GC pela DXA, foram construídas curvas ROC para determinar o ponto de corte de peso e IMC dos adolescentes com SD para o diagnóstico de obesidade. Para todas as análises estatísticas considerou-se diferença significativa quando o $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

A Tabela 1 mostra as características gerais dos 18 meninos e das 16 meninas com SD. Não foi observada diferença estatística significativa entre os sexos para idade, peso, IMC, escore z do IMC pelo IOTF e pela WHO. Foi observada diferença estatística significativa apenas na altura, com valores maiores nos meninos, e no %GC estimado pela DXA, com valores maiores nas meninas.

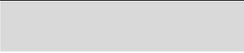
Tabela 1- Características gerais da amostra de 34 adolescentes com SD.

	Masculino (n=18)		Feminino (n=16)		p*
	Média±DP	Varição	Média±DP	Varição	
Idade (anos)	14,8±2,1	10,6-17,8	13,7±2,5	10,0-17,4	0,198
Altura (m)	1,49±0,09	1,32-1,62	1,42±0,06	1,33-1,54	0,010
Peso (kg)	57,9±11,7	32,4-73,7	53,6±13,0	35,5-83,3	0,211
IMC (kg/m²)	25,7±4,5	18,6-32,7	26,3±5,8	18,2-41,9	0,959
IMC IOTF (escore z)	1,68±0,92	-0,01-2,99	1,81±1,02	-0,59-3,41	0,721
IMC WHO (escore z)	1,67±0,96	-0,40-3,12	1,77±1,12	-0,85-3,57	0,670
GC DXA (%)	30,59±9,4	13,8-48,8	41,92±7,41	27,4-50,7	0,001

*Teste de Mann-Whitney

Todas as referências que avaliaram IMC apresentaram associação com o %GC avaliado pela DXA no diagnóstico de obesidade nesta amostra (Tabela 2).

Tabela 2- Frequência de obesidade dos 34 adolescentes de acordo com cada referência em relação ao %GC pela DXA.

		%GC (DXA)		Frequência de Obesidade (%)	p*
		Eutrófico	Obeso		
IMC IOTF	Eutrófico	18	3		0,001
	Obeso	2	11		
IMC WHO	Eutrófico	14	0		0,001
	Obeso	6	14		
IMC Styles et al.	Eutrófico	15	0		0,001
	Obeso	5	14		
IMC Myrelid et al.	Eutrófico	17	5		0,005
	Obeso	3	9		
%GC (DXA)	Eutrófico	20	-		
	Obeso	-	14		

*Teste Exato de Fisher

A correlação entre o %GC pela DXA e o IMC por diversas referências foi positiva e significativa, sendo de $r=0,61$ com IMC (Kg/m^2) ($p<0,001$), $r=0,68$ com escore z do IMC pelo IOTF ($p<0,001$) e $r=0,74$ com escore z do IMC pela WHO ($p<0,001$).

Tabela 3- Parâmetros da Curva ROC para o diagnóstico de obesidade em 34 adolescentes com síndrome de Down.

	AUC ± EP	IC95%	P	Critério	Sem (%)	Esp (%)	Acurácia (%)
Peso (kg)	0,76±0,08	0,60-0,92	0,010	>49,5	92,86	55,00	68
IMC (kg/m^2)	0,90±0,05	0,80-1,00	0,000	>26,26	92,86	80,00	79
Escore-Z IOTF	0,93±0,04	0,84-1,00	0,000	>2,11	100,00	75,00	85
Escore-Z WHO	0,93±0,04	0,84-1,00	0,000	>2,14	92,86	85,00	82

AUC=área sob a curva; **EP**=erro padrão; **IC95%**=intervalo de confiança de 95%; **Sen**=sensibilidade; **Esp**=especificidade.

Utilizando a curva ROC, em relação ao %GC pela DXA, todos os parâmetros apresentaram alta sensibilidade, porém o escore z do IMC pela WHO apresentou melhor especificidade (85%) com acurácia de 82% para o ponto de corte acima de 2,14 (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Na população em geral, o uso do IMC para avaliar obesidade tem alta associação com o %GC pela DXA²⁸, assim como, com o risco de comorbidades em longo prazo²⁹. No entanto, na população com SD, o uso do IMC, devido à baixa estatura^{4,19} e à tendência para peso elevado²⁸, poderia acarretar erro, superestimando o diagnóstico de obesidade. Além disso, deve-se lembrar que o

IMC não diferencia a massa gorda da massa magra³⁰. Por isto, este estudo buscou verificar a precisão das referências de IMC tanto para população em geral (WHO e IOTF) como para população com SD (Styles et al. e Myrelid et al.) em diagnosticar obesidade em relação ao %GC analisado pela DXA.

A amostra deste estudo entre meninos e meninas com SD foi analisada em conjunto por não apresentar diferenças significativas entre os sexos, além das já esperadas como altura e %GC, tendo em vista que apenas adolescentes foram incluídos no estudo, fase da vida onde os hormônios sexuais determinam a diferença de altura entre homens e mulheres e a composição corporal.

Na SD, diversos estudos têm avaliado crianças, adolescentes, jovens e adultos, por meio do IMC, os quais têm detectado altos índices de obesidade^{3,14,31,32}. Considerando-se os resultados deste estudo, em relação à obesidade, verificou-se que a obesidade esteve presente entre 58,8% (20 de 34 casos) dos adolescentes com SD, quando utilizados as referências da WHO²⁶ para o escore z do IMC e 38,2% (13 de 34 casos) pela IOTF²⁵. Quando utilizados os indicadores específicos de IMC para a SD, 35,3% deles (12 de 34) eram obesos conforme as referências de Myrelid et al.¹⁶ e 55,9% (19 de 34) conforme a classificação de Styles et al.¹⁷.

De acordo com o %GC pela DXA, a obesidade esteve presente em 41,1% (14 em 34) dos adolescentes com SD, mostrando que as referências da WHO e de Styles et al.¹⁷ superestimaram o diagnóstico de obesidade neste grupo de adolescentes avaliados em relação ao %GC, enquanto que as referências de Myrelid et al.¹⁶ e da IOTF²⁵ o subestimaram, apesar de todas estas referências utilizadas apresentarem boa associação com o %GC pela DXA. De acordo com um estudo neozelandês, utilizando a bioimpedância para avaliar o %GC por meio de três equações, Loveday et al.¹⁴ compararam e validaram os resultados em relação ao %GC obtido pela DXA, em 70 casos de SD com idades entre 5 e 18 anos e concluíram que a bioimpedância mostrou validade para medir o %GC¹⁴.

Em relação à correlação do %GC pela DXA com as diferentes referências de IMC da população geral (IOTF e WHO) na avaliação de obesidade, os resultados do presente estudo mostraram boa correlação, sendo a correlação significativa mais expressiva com o escore z do IMC pela WHO ($r=0,74$). Conforme Bandini et al.³³ que avaliaram o excesso de gordura corporal em 32 casos de SD, com idade entre 13 e 21 anos, por meio do IMC da *National Center for Disease Control and Prevention* (CDC) de 2000, encontraram correlação moderada entre o IMC e o %GC ($r=0,50$). Já Hill et al.³⁴, avaliaram o gasto energético de repouso e a adiposidade por meio do escore z do IMC, dobras cutâneas e a DXA em 28 crianças com SD e de 35 de um grupo controle sem a síndrome, notaram forte correlação do %GC obtido das medidas das dobras cutâneas e a DXA ($r=0,97$) e concluíram que as dobras cutâneas podem ser utilizadas para estimar a gordura corporal em vez da DXA, sem levar a erros importantes, apesar de não haverem equações específicas de dobras cutâneas para a população com SD.

Neste estudo, apesar da associação de todas as referências que avaliaram IMC com o %GC avaliado pela DXA para diagnóstico de obesidade em adolescentes com SD, o ponto de corte acima de 2,14 avaliado pelo IMC da WHO²⁶ foi o que apresentou melhor especificidade (85%), com acurácia de 82%. Este resultado foi semelhante ao de Bandini et al.³³ que observaram o ponto de corte acima do P95 do CDC 2000 com melhor sensibilidade e especificidade para a determinação do excesso de gordura corporal em relação ao %GC pela DXA. No entanto, é importante destacar que a ausência de valores de referência para a análise correta dos pontos de corte pelos critérios de IMC e DXA para crianças e adolescentes com SD dificultam a sua exata aplicabilidade.

Tendo em vista os resultados do presente estudo e de outros aqui citados para avaliação do %GC em crianças e adolescentes com SD, verificou-se que, independente dos métodos utilizados, é alto o percentual de excesso de gordura e que há a necessidade de se criarem critérios e valores de referência específicos para esta população.

As limitações deste estudo foram o tamanho amostral e a utilização do %GC pela DXA em relação à população em geral segundo NHANES²⁷.

Consideramos que os critérios que usam o IMC (WHO e IOTF) para estimar obesidade, assim como as referências baseadas em curvas específicas para a população com SD apresentam associação com o %GC estimado pela DXA e concluímos que o ponto de corte do escore z acima de 2,14 da WHO foi o que apresentou melhor especificidade com acurácia de 82%.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, Petterson BA, Montgomery PD, Bittles AH. The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling. *Clin Genet* 2002;62(5):390-3.
- 2- Pinheiro AC, Urtega CR, Cañete GS, Atalah ES. Evaluación del estado nutricional en niños con síndrome de Down según diferentes referencias antropométricas. *Rev Chil Pediatr* 2003;74(6):585-89.
- 3- van Gameren-Oosterom HBM, van Dommelen P, Schöbeck Y, Oudesluys-Murphy AM, van Wouwe JP, Buitendijk SE. Prevalence of overweight in Dutch children with Down syndrome. *Pediatrics* 2012;130:e1520-26.
- 4- González-Agüero A, Ara I, Moreno LA, Vicente-Rodríguez G, Casajús JA. Fat and lean masses in youths with Down syndrome: Gender differences. *Res Dev Disabil* 2011;32:1685-93.
- 5- Esposito PE, MacDonald M, Hornyak JE, Ulrich DA. Physical activity patterns of youth with Down syndrome. *Intellect Dev Disabil* 2012;50(2):109-19.
- 6- Grammatikopoulou MG, Manai A, Tsigga M, Tsiligioglou-Fchantidou A, Galli-Tsinopoulou, Zakas A. Nutrient intake and anthropometry in children and adolescents with Down syndrome - a preliminary study. *Dev Neurorehabil* 2008;11(4):260-67.

- 7- Pitetti K, Baynard T, Agiovlasitis. Children and adolescents with Down syndrome, physical fitness and physical activity. *J Sport Health Sci* 2012;47-57.
- 8- Izquierdo-Gomez R, Martínez-Gómez D, Tejero-Gonzalez CM, Cabanas-Sánchez V, Ruiz JR, Veiga OL. Are poor physical fitness and obesity two features of the adolescent with Down syndrome? *Nutr Hosp* 2013;28(4):1348-51.
- 9- Freeman SB, Bean LH, Allen EG, Tinker SW, Locke AE, Druschel C, et al. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. *Genet Med* 2008;10:173-80.
- 10- Vilas Boas LT, Albernaz EP, Costa RG. Prevalence of congenital heart defects in patients with Down syndrome in the municipality of Pelotas, Brazil. *J Pediatr (Rio J)* 2009;85(5):403-7.
- 11- Kusters MAA, Verstegen RH, Gemen EF, de Viries E. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. *Clin Exp Immunol* 2009;156(2):189-93.
- 12- Shete MM, Stocks RMS, Sebelik ME, Schoumacher RA. Effects of adenotonsillectomy on polysomnography patterns in Down syndrome children with obstructive sleep apnea: a comparative study with children without Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74(3):241-4.
- 13- van Goor JC, Massa GG. Increased incidence and prevalence of diabetes mellitus in Down's syndrome. *Arch Dis Child* 1999;77(2):183.
- 14- Loveday SJ, Thompson J, Mitchell EA. Bioelectrical impedance for measuring percentage body fat in young persons with Down syndrome: validation with dual-energy absorptiometry. *Acta Paediatr* 2012;101(11):e491-5.
- 15- González-Agüero A, Matute-Llorente A, Gómez-Cabello A, Casajús JA, Vicente-Rodríguez G. Effects of whole body vibration training on body composition in adolescents with Down syndrome. *Rev Dev Disabil* 2013;34(5):1426-33.

- 16- Myrelid A, Gustafsson J, Ollars B, Anneren G. Growth charts for Down's syndrome from birth to 18 years of age. *Arch Dis Child* 2002;87:97-103.
- 17- Styles M, Cole T, Dennis J, Preece M. New cross sectional stature, weight and head circumference references for Down's syndrome in the UK and Republic of Ireland. *Arch Dis Child* 2002;87:104-8.
- 18- Pinheiro ACF, Urtega CR, Cañete GS, Atalah ES. Evaluación del estado nutricional en niños con síndrome de Down según diferentes antropométricas. *Rev Chil Pediatr* 2003;4(6)585-89.
- 19- Cronk C, Crocker A, Pueschel S, Shea AM, Zackai E, Pickens G, et al. Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age. *Pediatrics* 1988;81:102-10.
- 20- Al Husain M. Body mass index for Saudi children with Down's syndrome. *Acta Paediatr* 2003;92(12):1482-5.
- 21- Bertapelli F, Martin JE, Gonçalves EM, de Oliveira Barbeta VJ, Guerra-Júnior. Growth curves in Down syndrome: implications for clinical practice. *Am J Med Genet A* 2014;164A(3):844-7.
- 22- Knapp KM, Welsman JR, Hopkins SJ, Schallcross A, Fogelman I, Blake GM. Obesity increases precision errors in total body Dual-energy X-ray absorptiometry measurements. *J Clin Densitom* 2014;31:1-8.
- 23- de Miguel-Etayo P, Moreno LA, Santabábara J, Martín-Matillas M, Piqueras MJ, Rocha-Silva D, et al. The EVAYON Study Group. Anthropometric indices to assess body-fat changes during a multidisciplinary obesity treatment in adolescents: EVAYON Study. *Clin Nutr* 2014;17.
- 24- Lohman TG, Roche AF, Martorell R. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Champaign: Human Kinetics; 1988.
- 25- Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes* 2012;7(4)284-94.

26- de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. WHO. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bull WHO 2007;85:660-67.

27- Ogden CL, Li Y, Freedman DS, Borrud LG, Flegal KM. Smoothed percentage body fat percentiles for U.S. children and adolescents, 1999-2004. Natl Health Stat Report 2011;9(43):1-7

28- Heo M, Wylie-Rosett J, Pietrobelli A, Kabat GC, Rohan TE, Faith MS. US pediatric population-level associations of DXA-measured percentage of body fat with four BMI metrics with cutoffs. Int J Obes 2014;38(1):60-8.

29- Martin L, Oepen J, Reinehr T, Wabitsch M, Claussnitzer G, Waldeck E, et al. Ethnicity and cardiovascular risk factors: evaluation of 40 921 normal-weight, overweight or obese children and adolescents living in Central Europe. Int J Obes 2014 [Epub ahead of print].

30- Must A, Anderson SE. Body mass index in children and adolescents: considerations for population-based applications. Inter J Obes 2006;30(4):590-4.

31- Cronk CE, Chumlea WC, Roche AF. Assessment of overweight children with trisomy 21. Am J Ment Defic 1985;89(4):433-6.

32- Miyazaki Y, Okumiya A. Prediction of obesity in Down syndrome individuals using BMI and blood pressure records. J Phys Ther Sci 2004;16(1):65-71.

33- Bandini LG, Fleming RK, Scampini R, Gleason J, Must A. Is body mass index a useful measure of excess body fatness in adolescents and young adults with Down syndrome? J Intellect Disabil Res 2013;57(11):1050-7.

34- Hill DL, Parks EP, Zemel BS, Shults J, Stalling VA, Stettler N. Resting energy expenditure and adiposity accretion among children with Down syndrome: a three year prospective study. Eur J Clin Nutr 2013;67(10):1087-91.

**IMPORTÂNCIA DO ESCORE Z DO IMC NA IDENTIFICAÇÃO DOS
FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM ADOLESCENTES
COM SÍNDROME DE DOWN**

***“IMPORTANCE OF THE BMI Z-SCORE IN THE IDENTIFICATION OF
CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN ADOLESCENTS
WITH DOWN SYNDROME”***

RESUMO

Objetivo: Avaliar os fatores de risco cardiovascular em adolescentes com síndrome de Down (SD) e compará-los em relação ao diagnóstico de obesidade estabelecido pelo escore z do índice de massa corporal (IMC) da *World Health Organization* (WHO).

Casuística e Métodos: 32 adolescentes com SD (16 meninos), com idade de 10 a 17 anos. O IMC considerado como alterado foi o escore z $\geq 2,14$. Foram avaliados a circunferência da cintura (CC), pressão arterial (PA), perfil lipídico, HOMA-IR e proteína C reativa (PCR). O colesterol total (CT), o HDL, o LDL, os triglicérides, o HOMA-IR e a PCR foram considerados fatores de risco cardiovascular e analisados em relação ao escore z do IMC da WHO.

Resultados: Apenas a altura foi significativamente maior nos meninos e a pressão arterial diastólica nas meninas. A frequência de cada um dos fatores de risco alterado não diferiu entre os sexos. Seis adolescentes não apresentaram risco cardiovascular, 15 apresentaram um ou dois fatores de risco e 11 apresentaram três ou mais. Apesar de não ser significativo ($p=0,067$), o escore z do IMC foi progressivamente aumentando em relação ao número de fatores de risco presente. O escore z do IMC com melhor sensibilidade (82%), especificidade (71%) e acurácia (72%) para identificar os grupos com menos de três ou três ou mais fatores de risco cardiovascular foi o $>2,14$.

Conclusão: A maior parte dos adolescentes com SD apresentou fator de risco cardiovascular e estes fatores se relacionaram à gravidade da obesidade. O escore z de IMC da WHO $\geq 2,14$ confirmou ser o melhor ponto de corte para diagnóstico de obesidade relacionada ao risco de doença cardiovascular entre adolescentes com SD.

Palavras-chave: Síndrome de Down, índice de massa corporal, obesidade, colesterol, triglicérides, glicemia.

ABSTRACT

Objective: To assess the cardiovascular risk factors in adolescents with Down syndrome (DS) and compare them in relation to obesity diagnosis determined by z scores for body mass index (BMI) of the World Health Organization (WHO).

Methods: 32 children (16 boys) with DS from 10 to 17 years. BMI considered abnormal was ≥ 2.14 . We evaluated waist circumference, blood pressure, lipid profile, HOMA-IR and C-reactive protein (CRP). Total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, HOMA-IR and CRP were considered cardiovascular risk factors and analyzed in relation to BMI z scores.

Results: Only the height was significantly higher in boys and diastolic blood pressure in girls. The frequency of each of the changed risk factors did not differ between the sexes. Six teenagers do not show any of the six cardiovascular risk factors, 15 had one or two risk factors and 11 had three or more. Although not significant ($p=0.067$), BMI z scores was progressively increasing according to number of risk factors present. The z scores of BMI with better sensitivity (82%), specificity (71%) and accuracy (72%) to identify the groups with less than three or three or more cardiovascular risk factors was >2.14 .

Conclusion: The majority of adolescents with DS presented cardiovascular risk factor and these factors were related to severity of obesity. WHO BMI z scores greater than 2.14 confirmed to be the best cutoff point for obesity diagnosis related to risk of the cardiovascular disease among adolescents with DS.

Keywords: Down syndrome, body mass index, obesity, cholesterol, triglycerides, glycemia.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Down (SD) é uma anomalia genética autossômica resultante da trissomia do cromossomo 21 e está associada a inúmeros defeitos e malformações¹. Entre estas malformações, estima-se que a cardiopatia congênita ocorra entre 40% a 60%². Indivíduos com SD apresentam alteração na função autonômica e baixa variabilidade da frequência cardíaca o que pode aumentar o risco cardiovascular³.

Segundo a *World Health Organization* (WHO), dentre as doenças cardiovasculares (DCV), a doença coronariana e o acidente vascular cerebral (AVC) continuarão sendo a principal causa de morte até 2030, com estimativa de cerca de 23,3 milhões de mortes⁴. O processo aterosclerótico da DCV desenvolve-se desde a infância⁵ e é influenciado com o passar dos anos de vida por fatores de risco genéticos e ambientais⁶; portanto, as manifestações clínicas da DCV e os fatores de risco já podem ser identificados tanto na infância como na adolescência^{7,8}. Entre os principais fatores de risco associados à DCV estão a obesidade⁹, a dislipidemia, a hipertensão arterial, o tabagismo, o sedentarismo e o diabetes¹⁰. A obesidade está associada a diversas complicações metabólicas e cardiovasculares¹¹, levando ao risco aumentado de morbidade e mortalidade¹², sendo considerada como fator de risco independente para a DCV¹³.

Alguns adultos com SD podem estar protegidos contra a aterosclerose¹⁴, porém apresentam gordura corporal total elevada, assim como diversos fatores de risco cardiovasculares, mas devido à falta de detecção precoce destes fatores, há dificuldade em se estabelecer o risco para o desfecho de aterosclerose¹⁵.

São poucos os estudos sobre DCV e fatores de risco cardiovasculares em crianças e adolescentes com SD¹⁶, como também pouco se sabe sobre como estes fatores precocemente observados afetam o risco da DCV na infância e na adolescência de indivíduos com SD.

Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar os fatores de risco cardiovascular em adolescentes com SD e compará-los em relação à obesidade estabelecida com o escore z do índice de massa corporal (IMC) da *World Health Organization* (WHO)¹⁷.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

CASUÍSTICA

Trata-se de um estudo descritivo transversal realizado com 32 adolescentes (16 de cada sexo) com SD de dois centros de referência da cidade de Campinas (SP). A idade variou de 10 e 17 anos, sendo $15,1 \pm 1,9$ anos para os meninos e $13,3 \pm 2,6$ anos para as meninas. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em Seres Humanos da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) - parecer nº783/2011 e participaram somente os adolescentes com autorização por escrito de seus pais e/ou responsáveis.

MÉTODOS

Foram medidos o peso (kg), a estatura (m) e a circunferência da cintura (CC) (cm) segundo técnicas padronizadas¹⁸. O IMC foi calculado (Kg/m^2) e transformado em escore z segundo os dados da WHO¹⁷. Para a definição de obesidade foi utilizado o ponto de corte do escore z do IMC $\geq 2,14$, estabelecido com este mesmo grupo de adolescentes em um estudo que utilizou como referência o percentual de gordura corporal (%GC) obtido pela *Dual energy X-ray Absorptiometry* (DXA)¹⁹ (dados pessoais não publicados). A circunferência da cintura (CC) foi analisada segundo os pontos de corte proposto por Fernández et al.²⁰.

A pressão arterial (PA) (em mmHg) foi aferida pelo método auscultatório, com esfigmomanômetro, com manguitos de tamanhos apropriados à circunferência dos braços de cada adolescente com SD²¹ e os valores de pressão sistólica ou diastólica foram considerados alterados quando superiores ao percentil 90 para a idade e sexo em relação ao percentil da altura para idade e sexo²².

Todos os adolescentes foram submetidos a uma coleta única de sangue no período da manhã após jejum mínimo de 12 horas para dosagem, pelo método enzimático colorimétrico, do colesterol total (CT) (em mg/dL), da lipoproteína de alta densidade (HDL) (em mg/dL), dos triglicérides (em mg/dL) e da glicemia (em mg/dL) e, pelo método imunofluorimétrico, da insulinemia (em μ UI/mL). A lipoproteína de baixa densidade (LDL) foi calculada de acordo com a equação de Friedewald et al.²³ [LDL=colesterol - HDL - (triglicérides/5)] (mg/dL). A partir dos valores de glicemia e insulinemia foi calculado o HOMA-IR (*HOMeostatic Model Assessment-Insulin Resistance*) segundo a fórmula [(Glicemia x 0,0555 x Insulinemia)/22,5]²⁴. A proteína C reativa (PCR) (em mg/dL) foi avaliada pela técnica de quimiluminescência. Todas as dosagens foram realizadas no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da Unicamp.

Foram considerados alterados os valores dos parâmetros sanguíneos conforme apresentado no Quadro 1. De acordo com estes valores, foram identificados quantos fatores de risco cardiovascular cada adolescente apresentava. Para o diagnóstico de síndrome metabólica (SM) foi utilizado o critério proposto pela *International Diabetes Federation* (IDF)²⁵.

Quadro 1- Classificação dos pontos de corte dos parâmetros sanguíneos.

Categoria	Ponto de Corte	Referência
Colesterol	>170mg/dL	AAP, 2011*
HDL	<40mg/dL	AAP, 2011*
LDL	>110mg/dL	AAP, 2011*
Triglicérides	>90mg/dL	AAP, 2011*
Glicemia	>100mg/dL	ADA, 2013**
HOMA-IR	>2,89	Aradillas-Garcia et al., 2012 ²⁸
PCR	>0,3mg/dL	Lande et al., 2008 ²⁹

*AAP= American Academy Pediatrics²⁶; **ADA= American Diabetes Association²⁷.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis foram apresentadas em média e desvio padrão (DP), variação, frequências absoluta e relativa. Para avaliação das variáveis entre os sexos foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para a avaliação da associação entre os fatores de risco e os sexos foi utilizado o Teste Exato de Fisher. Para a análise de correlação entre o escore z do IMC $\geq 2,14$ com a CC, PA e as concentrações de CT e frações, triglicérides, HOMA-IR e PCR foi empregado o coeficiente de Spearman. Para comparação entre as médias do escore z do IMC e o número de fatores de risco por adolescente foi utilizado o teste ANOVA. Para avaliação do ponto de corte do escore z do IMC segundo o número de fatores de risco foi utilizada a curva ROC com cálculo de sensibilidade, especificidade e acurácia. Para todas as análises considerou-se diferença significativa quando $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Entre os 32 adolescentes com SD, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os sexos em todas variáveis clínicas e laboratoriais analisadas, com exceção da altura, que foi maior nos meninos, e na pressão arterial diastólica, que foi maior nas meninas (Tabela 1).

Tabela 1- Dados clínicos e laboratoriais de acordo com o sexo dos 32 adolescentes.

	Masculino (n = 16)		Feminino (n= 16)		p*
	Média ± DP	Varição	Média ± DP	Varição	
Idade (anos)	15,1±1,9	10,9-17,8	13,3±2,6	10,0-17,3	0,051
Peso (kg)	59,4±10,4	41,0-73,7	53,4±13,1	35,5-83,3	0,110
Altura (m)	1,50±0,07	1,35-1,62	1,41±0,07	1,31-1,54	0,001
IMC WHO (escore z)	1,69±0,99	-0,40-3,12	1,95±0,88	-0,09-3,57	0,515
CC (cm)	76,8±4,60	70,0-87,0	73,5±8,24	63,2-93,0	0,128
PA sistólica (mmHg)	114±9	90-130	117±7	110-130	0,539
PA diastólica (mmHg)	69±9	60-80	79±9	60-90	0,010
Colesterol (mg/dL)	163±34	110-229	167±34	110-221	0,752
LDL (mg/dL)	102±23	78-166	97±24	45-132	0,926
HDL (mg/dL)	42±13	18-74	42±8	32-58	0,696
Triglicérides (mg/dL)	115±49	43-216	102±40	62-189	0,402
Glicemia (mg/dL)	78±10	58-103	79±8	60-91	0,867
Insulina (µUI/mL)	9,5±2,9	4,7-14,6	13,3±7,6	4,1-31,7	0,149
HOMA-IR	1,87±0,71	0,83-3,71	2,60±1,60	0,87-7,12	0,171
PCR (mg/dL)	0,49±0,81	0,03-3,20	0,60±0,65	0,04-2,05	0,323

CC= circunferência da cintura; PA= pressão arterial; *Teste de Mann-Whitney

A frequência de alteração nos fatores de risco analisados também não diferiu entre os sexos (Tabela 2). O CT (53,1%), os triglicérides (50%), o HDL (43,7%) e a PCR (43,7%) foram os mais frequentemente alterados, enquanto o LDL (28,1%) e o HOMA-IR (21,9%) foram os menos frequentes (Tabela 2). A síndrome metabólica (SM) só esteve presente em uma adolescente do sexo feminino (com os valores elevados da CC e Triglicérides e valores baixos de HDL).

Tabela 2- Frequência de alteração dos fatores de risco cardiovascular em adolescentes com SD de acordo com o sexo.

		Masculino	Feminino	%	p*
Colesterol	Normal	8	7		1,000
	Alterado	8	9	53,1	
Triglicérides	Normal	8	8		1,000
	Alterado	8	8	50,0	
LDL	Normal	11	12		1,000
	Alterado	5	4	28,1	
HDL	Normal	11	7		0,285
	Alterado	5	9	43,7	
HOMA-IR	Normal	14	11		0,394
	Alterado	2	5	21,9	
PCR	Normal	10	8		0,722
	Alterado	6	8	43,7	

*Teste Exato de Fisher

A correlação entre o escore z do IMC e os fatores de risco foi estatisticamente significativa apenas com o CT ($r = 0,52$; $p < 0,001$).

Vinte e seis (82%) dos 32 adolescentes com SD apresentaram de 1 a 6 dos fatores de risco cardiovascular analisados. Cinco deles apresentaram 1 fator de risco (um com PCR; três com HDL; e um com CT); 10 apresentaram 2 (um com HDL e PCR; um com HDL e triglicérides; um com HOMA-IR e PCR; um com LDL e HOMA-IR; dois com CT e LDL; dois com CT e PCR; e dois com CT e HOMA-IR); 6 apresentaram 3 (um com HDL, triglicérides e PCR; um com CT, LDL e PCR; e quatro com CT, HDL e PCR); 2 apresentaram 4 (um com CT, LDL, triglicérides e HOMA-IR; e um com CT, HDL, LDL e triglicérides); 1 apresentou 5 (CT, HDL, LDL, triglicérides e PCR) e 2 apresentaram todos os 6 fatores de risco. A média do escore z do IMC da WHO²⁰ foi progressivamente aumentando entre os grupos de acordo com o número de fatores de risco, porém não foi significativa entre eles ($p = 0,067$) (Tabela 3) (Figura 1).

Tabela 3- Comparação do conjunto de fatores de risco e o escore z do IMC da WHO¹⁷ entre os adolescentes com SD.

Fatores de Risco (n)	Escore z do IMC (WHO)			
	Casos (n)	Média ± DP	Erro Padrão	Varição
1	5	1,17±1,04	0,46	-0,09-2,45
2	10	1,48±0,90	0,28	-0,40-2,41
3	6	2,25±0,21	0,08	1,92-2,55
4	2	2,54±0,48	0,34	2,20-2,89
5	1	2,72	-	2,72
6	2	2,81±1,06	0,75	2,06-3,57

Teste ANOVA

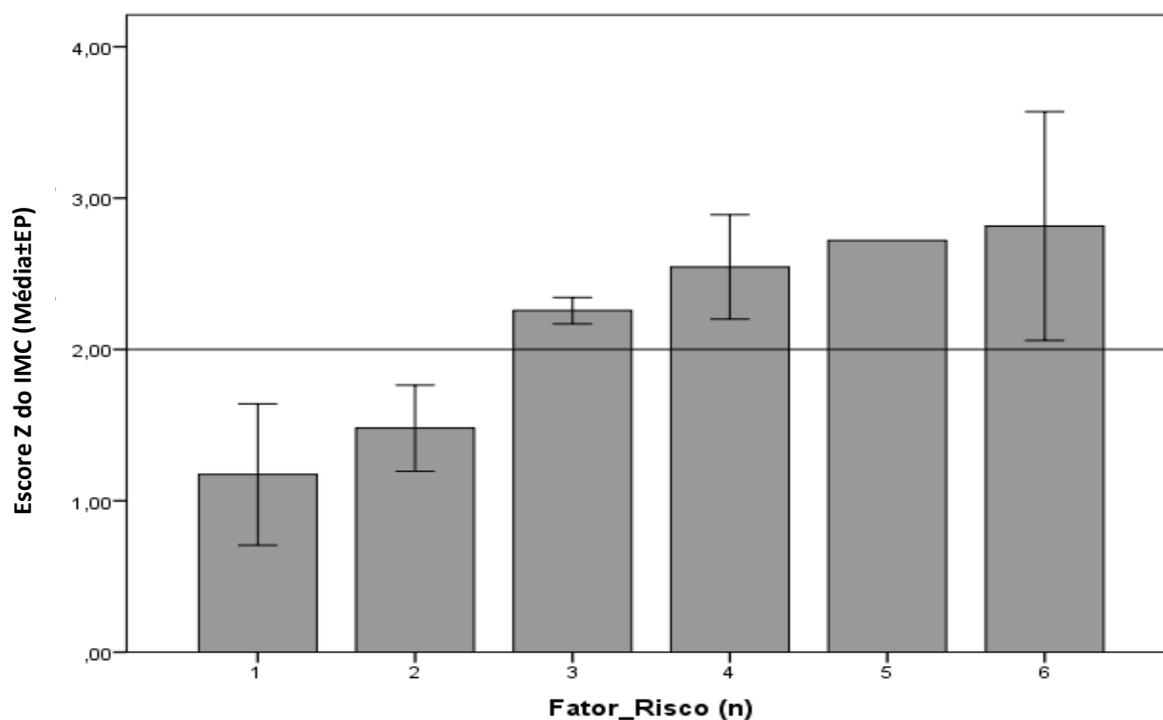


Figura 1- Escore z do IMC (WHO)¹⁷ (Média ± Erro Padrão) em relação ao número de fatores de risco cardiovascular analisados em adolescentes com SD.

Separando-se os adolescentes com SD em dois grupos de fatores de risco cardiovascular (com zero, 1 ou 2 = 21 casos; e com 3 ou mais de 3 = 11 casos), o escore z do IMC (WHO) que melhor apresentou sensibilidade, especificidade e acurácia (curva ROC) foi o ponto de corte >2,14 (Tabela 4).

Tabela 4- Parâmetros da Curva ROC para escore z do IMC da WHO¹⁷ em relação ao grupo de fatores de risco cardiovascular de adolescentes com SD.

AUC ± EP	IC 95%	p	Escore z do IMC	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Acurácia (%)
0,79±0,08	0,62 - 0,92	0,001				
			>1,92	90,9	52,4	59,0
			>2,04	90,9	57,1	66,0
			>2,14	81,8	71,4	72,0
			>2,17	72,7	76,2	72,0
			>2,20	63,6	80,9	75,0

AUC=área sob a curva; **EP**=erro padrão; **IC95%**=intervalo de confiança de 95%

DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que a frequência de cada um dos fatores de risco cardiovascular analisados separadamente (CT, HDL, LDL, triglicérides, HOMA-IR e PCR) não diferiu entre os sexos. Seis dos 32 adolescentes avaliados não apresentaram fatores de risco, 15 apresentaram um ou dois fatores de risco e 11 apresentaram três ou mais. Apesar de não ter apresentado diferença significativa, o escore z do IMC da WHO cresceu progressivamente em relação ao número de fatores de risco presente. O escore z do IMC da WHO com melhor sensibilidade (81,8%), especificidade (71,4%) e acurácia (72%), como ponto de corte para identificar os grupos com menos de três ou três ou mais fatores de risco cardiovascular foi o 2,14.

A prevalência de obesidade tem aumentado no mundo e as suas consequências negativas se iniciam desde cedo na infância e persistem na vida adulta³⁰. Crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade apresentam maior prevalência de fatores de risco para DCV³¹.

Na SD, crianças e adolescentes apresentam maior risco para desenvolver a obesidade³²⁻³⁵, o que os predispõem a apresentarem as comorbidades relacionadas ao excesso de gordura corporal na transição com a vida adulta³⁶. No entanto, ainda não há consenso em relação ao melhor critério e ponto de corte para definição de obesidade em crianças e adolescentes com SD³⁷. Em um estudo com esta mesma casuística de adolescentes com SD, utilizando várias referências para IMC em relação ao ponto de corte definido pelo NHANES de %GC pela DXA¹⁹, mostrou que o valor 2,14 do escore z do IMC da WHO¹⁷ teve melhor sensibilidade, especificidade e acurácia para definição de obesidade em adolescentes com SD (dados pessoais não publicados).

Poucos estudos avaliaram risco cardiovascular em indivíduos com SD¹⁶, destes os resultados mostraram alta prevalência de resistência à insulina³⁵ e de dislipidemias em adultos com SD em relação aos sem a síndrome³⁵, assim como o perfil lipídico em crianças com SD foi desfavorável em relação aos seus irmãos sem a síndrome, independentemente do peso³⁸. Dos 32 adolescentes deste presente estudo mais de 50% apresentaram dislipidemia (CT acima de 170mg/dL; HDL abaixo de 40mg/dL; LDL acima de 110mg/dL ou triglicérides acima de 90mg/dL), mais de 20% acusaram resistência insulínica (HOMA-IR acima de 2,89) e mais de 40% demonstraram o PCR acima de 0,3mg/dL.

A adiposidade é fortemente relacionada ao aumento de resistência insulínica e triglicérides assim como a concentrações baixas de HDL, tanto em crianças como em adultos, sendo associada à síndrome metabólica³⁹. No presente estudo apenas uma adolescente com SD apresentou o diagnóstico de síndrome metabólica, e este resultado foi o esperado, pois as complicações da obesidade de forma completa e combinada se iniciam na infância e na adolescência, mas em geral se instalam na vida adulta⁴⁰.

A PA elevada que faz parte da SM, também contribui para a DCV⁴¹. No entanto, a hipertensão arterial não foi observada neste grupo de adolescentes com SD, exceto em uma menina, e não foi portanto considerada como risco cardiovascular como proposto por vários autores^{42,43}.

Entre os fatores de risco cardiovascular analisados no presente estudo (CT, triglicérides, LDL, HDL, HOMA-IR e PCR), apenas o colesterol total apresentou correlação significativa com o escore z do IMC ($r=0,52$). Na literatura não foi encontrado nenhum estudo relacionado à SD para fazer as devidas comparações. Porém, em um estudo realizado com mais de 3.000 crianças e adolescentes sem a síndrome, com idade de dois a 17 anos, mostrou forte correlação do IMC com a PA sistólica e com os triglicérides e baixa correlação entre o IMC e o CT, não havendo uma explicação para essas tendências contraditórias⁴⁴.

Apesar de não ter sido observada diferença significativa ($p=0,067$) entre a média do escore z do IMC e o número de fatores de risco (Tabela 3), observou-se que o IMC apresentou aumento progressivo com o acúmulo de fatores de risco cardiovascular associados (Tabela 3, Figura 1), o que é apresentado em outros estudos sem a síndrome⁴⁵⁻⁴⁷.

Neste estudo, quando separados os adolescentes com SD em dois grupos segundo o acúmulo de fatores de risco (com menos de três e com três ou mais fatores de risco), o escore z do IMC (WHO) com o ponto de corte de 2,14 foi o que apresentou melhor sensibilidade (82%), especificidade (71%) com acurácia de 72%, validando este ponto de corte para diagnóstico de obesidade neste grupo de adolescentes com SD e relacionado também a maior risco para DCV. Estudo transversal, realizado com adolescentes sem a síndrome, separados por raça e sexo e com idade de 12 a 19 anos, determinou limiares para o IMC com os parâmetros sanguíneos, sendo declarado fator de risco aquele que apresentasse três ou mais fatores de risco e observou que a proporção de adolescentes com risco variou de 17% a 19% dependendo da raça e do sexo, apresentando pontos de corte para o IMC que variaram de $19,5\text{kg/m}^2$ a 25kg/m^2 para os meninos e de $19,4\text{kg/m}^2$ a 27kg/m^2 para as meninas⁴⁸.

As principais limitações deste estudo foram o tamanho da casuística e o fato de ser transversal, não permitindo avaliar a evolução da gravidade destes fatores de risco e a relação dos fatores de risco com o desfecho de DCV. No entanto, o estudo também apresenta pontos fortes como a homogeneidade da casuística em relação às variáveis clínicas avaliadas, como idade, sexo, e frequência de obesidade.

Tendo em vista os resultados do presente trabalho, observa-se que é alta a frequência de obesidade em adolescentes com SD, bem como vários deles já apresentam fatores de risco para DCV. O valor de ponto de corte de 2,14 do escore z do IMC da WHO foi efetivo para diagnosticar tanto a obesidade como maior risco cardiovascular neste grupo de adolescentes com SD, mostrando a sua importância e aplicabilidade clínica para diagnóstico precoce da DCV e consequente prevenção desta doença.

REFERÊNCIAS

- 1- Papavassiliou P, Charalsawadi C, Rafferty K, Jackson-Cook C. Mosaicism for trisomy 21: a review. *Am J Med Genet A* 2015;167(1):26-39.
- 2- Baum RA, Nash PL, Foster JE, Spader M, Ratliff-Schaub K, Coury DL. Primary care of children and adolescents with down syndrome: an update. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2008;38(8):241-61.
- 3- Agiovlasis S, Collier SR, Baynard T, Echols GH, Goulopoulou S, Figueroa A, et al. Autonomic response to upright tilt in people with and without Down syndrome. *Res Dev Disabil* 2010;31(3):857-63.
- 4- WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet nº317. Updated March 2013. Acesso em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
- 5- Hong YM. Atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Korean Circ J* 2010;40(1):1-9.
- 6- Hayman LL, Meininger JC, Daniels SR, McCrindle BW, Helden L, Ross J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease in nursing practice: focus on children and youth: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2007;116(3):344-57.
- 7- McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(5 Suppl):1307S-15S.
- 8- McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Sloop GD, Walcott JV, Troxclair DA, et al. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(8):1998-2004.

9- Mathew B, Francis L, Kayalar A, Cone J. Obesity: effects on cardiovascular disease and its diagnosis. *J Am Board Fam Med* 2008;21(6):562-8.

10- Mendis S. The contribution of the Framingham Heart Study to the prevention of cardiovascular disease: a global perspective. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53(1):10-4.

11- Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol* 2008;159(Suppl 1):S67-74.

12- Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113(6):898-918.

13- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67(5):968-77.

14- Draheim CC, McCubbin JA, Williams DP. Differences in cardiovascular disease risk between nondiabetic adults with mental retardation with and without Down syndrome. *Am J Ment Retard* 2002;107(3):201-11.

15- Draheim CC, Geijer JR, Dengel DR. Comparison of intima-media thickness of the carotid artery and cardiovascular disease risk factors in adults with versus without the Down syndrome. *Am J Cardiol* 2010;106:1512-6.

16- Castro-Piñero J, Carbonell-Baeza A, Martinez-Gomez D, Gómez-Martínez S, Cabanas-Sánchez V, Santiago C, et al. Follow-up in healthy schoolchildren and in adolescents with Down syndrome: psycho-environmental and genetic determinants of physical activity and its impact on fitness, cardiovascular diseases, inflammatory biomarkers and mental health; the UP&DOWN study. *BMC Public Health* 2014;14:400.

- 17- de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bull WHO 2007;85(9):660-7.
- 18- Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books 1988.
- 19- Ogden CL, Li Y, Freedman DS, Borrud LG, Flegal KM. Smoothed percentage body fat percentiles for U.S. children and adolescents, 1999-2004. Natl Health Stat Report 2011;9(43):1-7.
- 20- Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. J Pediatr 2004;145(4):439-44.
- 21- Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão e Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol 2007;89:e27-e79
- 22- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004;114(2 Suppl):555-76.
- 23- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972;18:499-502.
- 24- Turner RC, Holman RR, Hockaday TDR. Beta cell deficiency in maturity onset diabetes. Lancet 1976;12:1272-4.
- 25- Poyrazoglu S, Bas F, Darendeliler F. Metabolic syndrome in young people. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2014;21(1):56-63.

- 26- Kavey R-EW, Simons-Norton DG, Jesus JM. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128(Suppl 6):S1-S44.
- 27- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013;36 (Suppl 1):S67-74.
- 28- Aradillas-García C, Rodríguez-Morán M, Garay-Sevilla ME, Malacara JM, Rascon-Pacheco RA, Guerrero-Romero F. Distribution of the homeostasis model assessment of insulin resistance in Mexican children and adolescents. *Eur J Endocrinol* 2012;166(2):301-6.
- 29- Lande MB, Pearson TA, Vermilion RP, Auinger P, Fernandez ID. Elevated blood pressure, race/ethnicity, and C-reactive protein levels in children and adolescents. *Pediatrics* 2008;122(6):1252-7.
- 30- Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56(4):369-81.
- 31- May AL, Kuklina EV, Yoon PW. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adolescents, 1999-2008. *Pediatrics* 2012;129(6):1035-41.
- 32- Murray J, Ryan-Krause P. Obesity in children with Down syndrome: background and recommendations for management. *Pediatric Nursing* 2010;36(6):314-319.
- 33- Loveday SJ, Thompson JM, Mitchell EA. Bioelectrical impedance for measuring percentage body fat in young persons with Down syndrome: validation with dual-energy absorptiometry. *Acta Paediatr* 2012;101(11):e491-5.
- 34- van Gameren-Oosterom HB, van Dommelen P, Schönbeck Y, Oudesluys-Murphy AM, van Wouwe JP, Buitendijk SE. Prevalence of overweight in Dutch children with Down syndrome. *Pediatrics* 2012;130(6):e1520-6.

- 35- Real de Asua D, Parra P, Costa R, Moldenhauer F, Suarez C. A cross-sectional study of the phenotypes of obesity and insulin resistance in adults with Down syndrome. *Diabetes Metab J* 2014;38(6):464-71.
- 36- Rimmer JH, Yamaki K, Lowry BM, Wang E, Vogel LC. Obesity and obesity-related secondary conditions in adolescents with intellectual/developmental disabilities. *J Intellect Disabil Res* 2010;54(9):787-94.
- 37- Bertapelli F, Martin JE, Gonçalves EM, de Oliveira Barbeta VJ, Guerra-Júnior G. Growth curves in Down syndrome: implications for clinical practice. *Am J Med Genet A* 2014;164A(3):844-7.
- 38- Adelekan T, Magge S, Shults J, Stallings V, Stettler N. Lipid profiles of children with Down syndrome compared with their siblings. *Pediatrics* 2012;129(6):e1382-7.
- 39- Daniels SR. Lipid concentrations in children and adolescents: it is not all about obesity. *Am J Clin Nutr* 2011;94(3):699-700.
- 40- Kursawe R, Santoro N. Metabolic syndrome in pediatrics. *Adv Clin Chem* 2014;65:91-142.
- 41- Melmer A, Lamina C, Tschoner A, Röss C, Kaser S, Laimer M, et al. Body adiposity index and other indexes of body composition in the SAPHIR study: association with cardiovascular risk factors. *Obesity* 2013;21(4):775-81.
- 42- Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics* 2004; 113(3 Pt 1):475-82.
- 43- Raj M, Kumar RK. Obesity in children & adolescents. *Indian J Med Res* 2010;132:598-607.
- 44- Ford ES, Mokdad AH, Ajani UA. Trends in risk factors for cardiovascular disease among children and adolescents in the United States. *Pediatrics* 2004;114(6):1534-44.

45- Bauer KW, Marcus MD, El Ghormli L, Ogden CL, Foster GD. Cardio-metabolic risk screening among adolescents: understanding the utility of body mass index, waist circumference and waist to height ratio. *Pediatr Obes* 2014 [Epub ahead of print].

46- Weber KE, Fischl AF, Murray PJ, Conway BN. Effect of BMI on cardiovascular and metabolic syndrome risk factors in an Appalachian pediatric population. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014;7:445-53.

47- Weber DR, Leonard MB, Shults J, Zemel BS. A comparison of fat and lean body mass index to BMI for the identification of metabolic syndrome in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(9):3208-16.

48- Messiah SE, Arheart KL, Lipshultz SE, Miller TL. Body mass index, waist circumference, and cardiovascular risk factors in adolescents. *J Pediatr* 2008;153(6):845-50.

CONCLUSÕES GERAIS

Todas as referências utilizadas para o diagnóstico de obesidade apresentaram associação com o %GC avaliado pela DXA, sendo que o ponto de corte do escore z do IMC acima de 2,14 da WHO mostrou melhor especificidade.

A maior parte dos adolescentes com SD apresentou fator de risco cardiovascular e estes fatores se relacionaram à gravidade da obesidade. O escore z de IMC da WHO superior ou igual a 2,14 confirmou ser o melhor ponto de corte para diagnóstico de obesidade relacionada a risco de doença cardiovascular entre adolescentes com SD.

- 1- Mégarbané A, Ravel A, Mircher C, Sturtz F, Grattau Y, Rethoré MO, et al. The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: the past, present, and future of research and treatment of Down syndrome. *Genet Med* 2009;11(9):611-6.
- 2- Down JL. Observations on an ethnic classification of idiots. *Lond Hosp Clin Lect Rep* 1866;3:259-62.
- 3- Gautier M, Harper OS. Fiftieth anniversary of trisomy 21: returning to a discovery. *Hum Genet* 2009;126(2):317-24.
- 4- Petterson D. Genetic mechanisms involved in the phenotype of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2007;13(3):199-206.
- 5- National Down Syndrome Society (NDSS). Down Syndrome Fact Sheet. Acesso em 13/10/2013. <http://www.ndss.org/>
- 6- Grinshpun-Cohen J, Miron-Shatz T, Ries-Levavi L, Pras E. Factors that affect the decision to undergo amniocentesis in women normal Down syndrome screening results: it is all about the age. *Health Expect* 2014:1-12.
- 7- Leshin L. Prenatal Sceening for Down Syndrome. *Down Syndrome: Health Issues* 2008. Acesso em 13/10/2013. <http://www.ds-health.com>.
- 8- Lima SC, Sousa C, Leite RBC, Alchieri JC, Silva RH, Albuquerque FS. Down Syndrome: exploratory study of memory in the context of education. *Rev Bras Ciênc Cogn* 2009;14(2):35-46.
- 9- Ministério da Saúde. Diretrizes de Atenção à Pessoa com Síndrome de Down. Ministério da Saúde - Secretaria de Atenção à Saúde - Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Editora MS 1^a Ed. Brasília 2013.

- 10- Freeman SB, Allen EG, Oxford-Wright CL, Tinker SW, Druschel C, Hobbs CA, et al. The National Down Syndrome Project: Design and Implementation. Public Health Rep 2007;122(1):62-72.
- 11- Kaminker P, Armando R. Síndrome de Down. Primera parte: Enfoque clínico-genético. Arch Argent Pediatr 2008;106(3):249-59.
- 12- National Down Syndrome Society (NDSS). What Is Down syndrome? Acesso em 13/10/2013. <http://www.ndss.org/Down-Syndrome/What-Is-Down-Syndrome/>
- 13- Moreno-Vivot E. El recién nacido con síndrome de Down. Rev Esp Pediatr 2012;68(6):404-8.
- 14- National Down Syndrome Society (NDSS en Español). Enfermedades Asociadas. Acesso em 17/09/2014. <http://www.ndss.org/Resources/NDSS-en-Espanol/Atencion-Medica/Enfermedades-Asociadas/>
- 15- Vilas Boas LT, Albernaz EP, Costa RG. Prevalence of congenital heart defects in patients with Down syndrome in the municipality of Pelotas, Brazil. J Pediatr (Rio J) 2009;85(5):403-7.
- 16- Gómez FN, López-Prats Lucea JL. Cardiopatías congénitas em niños com síndrome de Down. Rev Esp Pediatr 2012;68(6):415-20.
- 17- Bravo NCC, Aldana CTS, Arbelaez HEM. Correlación genótipo-fenotipo y análisis molecular em pacientes com síndrome de Down. Rev Cienc Salud 2012;10(3):295-305.
- 18- Andrés M, Fernández B, Fernández-Delgado R. Alteraciones hematológicas em las personas con síndrome de Down. Rev Esp Pediatr 2012;68(6):421-3.
- 19- Sant'Anna AL, Lebmkubl AE, Fiori CMCM, Miyaki M, Pianovski MAD, Iosbit SO. Síndrome mieloproliferativa transitória associada à trissomia do 21 e fibrose hepática. Rev Bras Hematol Bemoter 2002;24(1):45-9.

- 20- Dixon N, Kishnani PS, Zimmerman S. Clinical manifestations of hematologic and oncologic disorders in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006;142C(3):149-57.
- 21- Chin CJ, Khami MM, Husein M. A general review of the otolaryngologic manifestations of Down Syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; 78(6):899-904.
- 22- Marcus CL, Keens TG, Bautista DB, von Pechmann WS, Ward SL. Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. *Pediatrics* 1991;88(1):132-9.
- 23- Ng DK, Hui HN, Chan CH, Kwok KL, Chow PY, Cheung JM, et al. Obstructive sleep apnoea in children with Down syndrome. *Singapore Med J* 2006;47(9):774-9.
- 24- Irving CA, Chaudhari MP. Cardiovascular abnormalities in Down's syndrome: spectrum, management and survival over 22 years. *Arch Dis Child* 2012; 97(4):326-30.
- 25- Lott IT, Dierssen M. Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *Lancet Neurol* 2010; 9(6):623-33.
- 26- Catto-Smith AG, Trajanovska M, Taylos RG. Long-term continence in patients with Hirschsprung's disease and Down syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(4):748-53.
- 27- Book L, Hart A, Black J, Feolo M, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Downs syndrome in a US study. *Am J Med Genet* 2001;98(1):70-4.
- 28- Swigonski NL, Kuhlenschmidt HL, Bull MJ, Corkins MR, Downs SM. Screening for celiac disease in asymptomatic children with Down syndrome: cost-effectiveness of preventing lymphoma. *Pediatrics* 2006;118(2):594-602.

- 29- Buchin PJ, Levy JS, Schullinger JN. Down's syndrome and the gastrointestinal tract. *J Clin Gastroenterol* 1986;8(2):111-4.
- 30- Levy J. The gastrointestinal tract in Down syndrome. *Prog Clin Biol Res* 1991;373:245-56.
- 31- Bertapelli F, Martin JE, Gonçalves EM, de Oliveira Barbeta VJ, Guerra-Júnior G. Growth curves in Down syndrome: implications for clinical practice. *Am J Med Genet A* 2014 Mar;164A(3):844-7.
- 32- Regueras L, Prieto P, Muñoz-Calvo MT, Pozo J, Arguinzoniz L, Argente J. [Endocrinological abnormalities in 1,105 children and adolescents with Down syndrome]. [Article in Spanish] *Med Clin (Barc)* 2011;136(9):376-81.
- 33- Prasher VP. Down syndrome and thyroid disorders: a review. *Downs Syndr Res Pract* 1999;6(1):25-42.
- 34- King K, O'Gorman C, Gallagher S. Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. *Ir J Med Sci* 2014;183(1):1-6.
- 35- Murphy J, Philip M, Macken S, Meehan J, Roche E, Mayne PD, et al. Thyroid dysfunction in Down's syndrome and screening for hypothyroidism in children and adolescents using capillary TSH measurement. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21(2):155-63.
- 36- Unachak K, Tanpaiboon P, Pongprot Y, Sittivangkul R, Silvilairat S, Dejkharnon P, et al. Thyroid functions in children with Down's syndrome. *J Med Assoc Thai* 2008;91(1):56-61.
- 37- Purdy IB, Singh N, Brown WL, Vangala S, Devaskar UP. Revisiting early hypothyroidism screening in infants with Down syndrome. *J Perinatol* 2014;34(12):936-40.
- 38- Hunter AGW. Chapter 23: Down syndrome. Apud Cassidy SB, Allanson JE. *Management in Genetic Syndromes* 3^a Ed. John Wiley and Sons Inc 2010;309-35.

- 39- Bull MJ. Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2011;128(2):393-406.
- 40- Down España. Programa Español de Salud para Personas con Síndrome de Down. Edición revisada 2011.
- 41- Pellegrini FP, Marinoni M, Frangione V, Tedeschi A, Gandini V, Ciglia F, et al. Down syndrome, autoimmunity and T regulatory cells. *Clin Exp Immunol*. 2012 Sep;169(3):238-43.
- 42- Mik G, Gholve PA, Scher DM, Widmann RF, Green DW. Down syndrome: orthopedic issues. *Curr Opin Pediatr* 2008;20(1):30-6.
- 43- Hubbard VS. Defining overweight and obesity: what are the issues? *Am J Clin Nutr* 2000;72(5):1067-8.
- 44- Friedman JM. Obesity: Causes and control of excess body fat. *Nature* 2009;21;459(7245):340-2.
- 45- Hill JO. Dealing with obesity as a chronic disease. *Obes Res* 1998;6 Suppl 1:34S-38S.
- 46- World Health Organization (WHO). Obesity and overweight - Global strategy on diet, physical activity and health. WHO 2003.
- 47- Jebb SA, Rennie KL, Cole TJ. Prevalence of overweight and obesity among young people in Great Britain. *Public Health Nutr* 2004;7(3):461-5.
- 48- Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González A, Esquivel-Chirino C, et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci* 2011;12(5):3117-32.
- 49- Weinsier RL, Hunter GR, Heini AF, Goran MI, Sell SM. The etiology of obesity: relative contribution of metabolic factors, diet, and physical activity. *Am J Med* 1998;105(2):145-50.

- 50- Perrini S, Leonardini A, Laviola L, Giorgino F. Biological specificity of visceral adipose tissue and therapeutic intervention. *Arch Physiol Biochem* 2008;114(4):277-86.
- 51- El-Sayed Moustafa JS, Froguel P. From obesity genetics to the future of personalized obesity therapy. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9(7):402-13.
- 52- Hill JO. Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective. *Endocr Rev* 2006;27(7):750-61.
- 53- Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet* 1997;27(4):325-51.
- 54- Kemp MW, Kallapur SG, Jobe AH, Newnham JP. Obesity and the developmental origins of health and disease. *J Paediatr Child Health* 2012;48(2):86-90.
- 55- Jiang J, Xia X, Greiner T, Lian G, Rosenqvist U. The effects of a 3-year obesity intervention in schoolchildren in Beijing, *Child Care Health Dev* 2007;33(5):641-6.
- 56- IASO/IOTF (International Association for the Study of Obesity/International Obesity Taskforce). *Obesity the Global Epidemic. Analysis 2010*. Disponible em: <http://www.iaso.org/iotf/obesity/obesitytheglobalepidemic/>
- 57- Allison DB, Downey M, Atkinson RL, Billington CJ, Bray RH, Finkelstein EA, et al. Obesity as a disease: a white paper on evidence and arguments commissioned by the Council of the Obesity Society. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(6):1161-77.
- 58- Moreno M. Definición y clasificación de la obesidad. *Rev Med Clin Condes* 2012;23(2):124-8.
- 59- WHO (World Health Organization). Population-based prevention strategies for childhood obesity: report of a WHO forum and technical meeting. Geneva 15-17 December, 2009 (WHO Library Cataloguing-in-Publication Data). Geneva, 2010.

- 60- York DA, Rossner S, Caterson I, Chen CM, James WP, Kumanyika S, et al. American Heart Association. Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: Group I: worldwide demographics of obesity. *Circulation* 2004;110:e463-70.
- 61- [Non authors listed] Executive summary: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society published by the Obesity Society and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Based on a systematic review from the The Obesity Expert Panel, 2013. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22(2):S5-39.
- 62- Stephens JM. The fat controller: adipocyte development. *PLoS Biol* 2012;10(11):e1001436.
- 63- Trayhurn P. Adipocyte biology. *Obes Rev.* 2007;8 Suppl 1:41-4.
- 64- Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol* 2014;220(2):T47-59.
- 65- Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol* 2012;85(1009):1-10.
- 66- Marieb EN, Hoehn K. *Anatomia e fisiologia*. 3^a ed. Porto Alegre. Artmed 2009:122-23.
- 67- Tortora GJ, Derrickson B. *Corpo humano: fundamentos de anatomia e fisiologia*. 8^a ed. Porto Alegre. Artmed 2012:85-7.
- 68- Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83(5 Suppl): S192-203.

- 69- Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans* 2005;33(Pt 5):1078-81.
- 70- Martínez-Martínez E, Jurado-López R, Cervantes-Escalera P, Cachofeiro V, Miana M. Leptin, a mediator of cardiac damage associated with obesity. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2014;18(1):3-14.
- 71- Martí A, Marcos A, Martínez JA. Obesity and immune function relationships. *Obes Rev* 2001;2(2):131-40.
- 72- Moulin CM, Marguti I, Peron JP, Rizzo LV, Halpern A. Impact of adiposity on immunological parameters. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53(2):183-9.
- 73- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2548-56.
- 74- Fischer-Posovszky P, Wabitsch M, Hochberg Z. Endocrinology of adipose tissue - an update. *Horm Metab Res.* 2007;39(5):314-21.
- 75- Kim S, Moustaid-Moussa N. Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte. *J Nutr.* 2000;130(12):3110S-3115S.
- 76- Álvarez-Castro P, Sangiao-Alvarellos S, Brandón-Sandá I, Cordido F. Endocrine function in obesity. *Endocrinol Nutr* 2011;58(8):422-32.
- 77- Mössenböck K, Vegiopoulos A, Rose AJ, Sijmonsma TP, Herzig S, Schafmeier T. Browning of white adipose tissue uncouples glucose uptake from insulin signaling. *PLoS One* 2014;9(10):e110428.
- 78- Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1212:E1-E19.
- 79- Reaven GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Med Clin North Am* 2011;95(5):875-92.

- 80- Junqueira LCU, Carneiro J. Histologia Básica. 9^a ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan 1999:98-9.
- 81- Vázquez-Vela ME, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. Arch Med Res 2008;39(8):715-28.
- 82- Giralt M, Villarroya F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? Endocrinology. 2013;154(9):2992-3000.
- 83- Park A, Kim WK, Bae KH. Distinction of white, beige and brown adipocytes derived from mesenchymal stem cells. World J Stem Cells 2014;6(1):33-42.
- 84- Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. Physiol Rev 2004;84(1):277-359.
- 85- Saely CH, Geiger K, Drexel H. Brown versus white adipose tissue: a mini-review. Gerontology 2012;58(1):15-23.
- 86- Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. Diabetes Metab. 2008;34(1):2-11.
- 87- Silva FJ, Holt DJ, Vargas V, Yockman J, Boudina S, Atkinson D, et al. Metabolically active human brown adipose tissue derived stem cells. Stem Cells 2014;32(2):572-81.
- 88- Hass B, Schlinkert P, Mayer P, Eckstein N. Targeting adipose tissue. Diabetol Metab Syndr 2012;4(1):43.
- 89- Cereijo R, Giralt M, Villarroya F. Thermogenic brown and beige/brite adipogenesis in humans. Ann Med 2014:1-9.
- 90- Shabalina IG, Petrovic N, de Jong JM, Kalinovich AV, Cannon B, Nedergaard J. UCP1 in brite/beige adipose tissue mitochondria is functionally thermogenic. Cell Rep 2013;5(5):1196-203.

- 91- Lidell ME, Enerbäck S. Brown adipose tissue--a new role in humans? *Nat Rev Endocrinol* 2010;6(6):319-25.
- 92- Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol* 2012;85(1009):1-10.
- 93- Pi-Sunyer FX. Obesity: criteria and classification. *Proc Nutr Soc* 2000;59(4):505-9.
- 94- Hill JO, Wyatt HR, Peters JC. Energy Balance and Obesity. *Circulation* 2012;126:126-32.
- 95- Borrajo E. Aspectos actuales de la obesidad. *Na Esp Pediatr* 2002;56:1S-11S.
- 96- Junghyo J, Gavrilova O, Pack S, Jou W, Mullen S, Summer AE, et al. Hypertrophy and/or Hyperplasia: Dynamics of Adipose Tissue Growth. *Plos Comput Biol* 2009;5(3):e1000324 (:1-11).
- 97- Sun K, Kusminski CM, Schere PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest* 2011;121(6):2094-2101.
- 98- Arner P. Site differences in human subcutaneous adipose tissue metabolism in obesity. *Aesthetic Plast Surg* 1984;8(1):13-7.
- 99- Bouchard C. Genetic determinants of regional fat distribution. *Hum Reprod* 1997;12 Suppl 1:1-5.
- 100- Dâmaso A. Obesidade. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2009:6-10.
- 101- Cabrera CEG, Romero ACC, Carballosa IS, Hermida AEG, Coba TU. Manejo práctico del sobrepeso y la obesidad en la infancia. *MediSur* 2009; 7(1):61-9.
- 102- Duelo Marcos M, Escribano Ceruelo E, Muñoz Velasco F. Obesidad. *Rv Pediatr Aten Primaria* 2009;11(16):239-57.

103- Eknoyan G. Adolphe Quetelet (1796-1874) - the average man and indices of obesity. *Nephrol Dial Transplant*. 2008(1):47-51.

104- WHO (World Health Organization). Obesity: preventing and managing the global epidemic. In WHO Technical Report Series, 894. Geneva: WHO, 2000.

105- Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *Int J Epidemiol* 2014;43(3):655-65.

106- Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday P, Styne D. Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics* 2007; 120 Suppl 4:S193-228.

107- Taylor RW, Falorni A, Jones IE, Goulding A. Identifying adolescents with high percentage body fat: a comparison of BMI cutoffs using age and stage of pubertal development compared with BMI cutoffs using age alone. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(6):764-9.

108- Daniels SR¹, Khoury PR, Morrison JA. The utility of body mass index as a measure of body fatness in children and adolescents: differences by race and gender. *Pediatrics* 1997;99(6):804-7.

109- Carpenter CL, Yan E, Chen S, Hong K, Arechiga A, Kim WS, et al. Body fat and body-mass index among a multiethnic sample of college-age men and women. *J Obes* 2013;2013:790654.

110- Pietrobelli A, Faith MS, Allison DB, Gallagher D, Chiumello G, Heymsfield SB. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study. *J Pediatr* 1998;132(2):204-10.

111- Yach D, Stuckler D, Brownell KD. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. *Nat Med* 2006;12(1):62-6.

112- WHO (World Health Organization). Nutrition: Controlling the global obesity epidemic. The challenge. Acesso em 24/09/2014: <http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/#>

- 113- Bhurosy T, Jeewon R. Overweight and Obesity Epidemic in Developing Countries: A Problem with Diet, Physical Activity, or Socioeconomic Status? Scientific World Journal 2014:964236.
- 114- Kanter R, Caballero B. Global Gender Disparities in Obesity: A Review. Adv Nutr 2012; 3(4):491-8.
- 115- Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2014;384(9945):766-81.
- 116- WHO (World Health Organization). Obesity and overweight. WHO 2015; Update January 2015. Fact sheet N°311.
- 117- WHO (World Health Organization). Obesity and overweight. WHO 2006; september 2006. Fact sheet N°311.
- 118- WHO (World Health Organization). Preventing and managing the global epidemic. Report of a Who Consultation. WHO Technical Report Series 2010.
- 119- The Lancet Diabetes Endocrinology. Obesity prevention in Latin America: now is the time. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2(4):263.
- 120- Marlik K. Relatórios de Desenvolvimento Humano 2014 “Sustentando o Progresso Humano: Redução da Vulnerabilidade e Construção da Resiliência” - Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) – Tóquio, Japão - 2014. p191.
- 121- Hill OJ. Can a small-changes approach help address the obesity epidemic? A report of the Joint Task Force of the American Society for Nutrition, Institute of Food Technologists, and International Food Information Council. Am J Clin Nutr 2009;89(2):477-84.

122- Organización Mundial de la Salud. Estadísticas Sanitarias Mundiales 2012. WHO: p36.

123- Lipowicz A, Lopuszczanska M, Kolodziej H, Szklarska A, Bielicki T. Secular trends in BMI and the prevalence of obesity in young Polish males from 1965 to 2010. Eur J Public Health 2014.

124- Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. JAMA 2003;289(2):187-93.

125- Chang SH, Pollack LM, Colditz GA. Life Years Lost Associated with Obesity-Related Diseases for U.S. Non-Smoking Adults. PLoS One 2013;8(6):e66550.

126- Grover SA, Kaouache M, Rempel P, Joseph L, Dawes M, Lau DC, et al. Years of life lost and healthy life-years lost from diabetes and cardiovascular disease in overweight and obese people: a modelling study. Lancet Diabetes Endocrinol 2014. pii: S2213-8587(14)70229-3.

127- Finkelstein EA, Brown DS, Wrage LA, Allaire BT, Hoerger TJ. Individual and aggregate years-of-life-lost associated with overweight and obesity. Obesity (Silver Spring) 2010;18(2):333-9.

128- Gortmaker SL, Must A, Sobol AM, Peterson K, Golditz GA, Dietz WH. Television viewing as a cause of increasing obesity among children in the United States, 1986-1990. Arch Pediatr Adolesc Med 1996;150:356-62.

129- WHO (World Health Organization). Informe sobre la Salud en el Mundo: Reducir los riesgos y promover una vida sana. Publicación oficial. Geneva: WHO, 2003.

130- Neto GAM. Alguns indicadores de adiposidade e tempo gasto assistindo TV em adolescentes obesos. Rev Bra de Ed Fisic e Saude 2000;5(3).

- 131- Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist Circumference Percentiles in Nationally Representative Samples of African-American, European-American, and Mexican-American Children and Adolescents. *The J of Pediatr* 2004;145:439-44.
- 132- Miller J, Rosenbloom A, Silversten J. Childhood Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(9):4211-8.
- 133- Ricardo GD, Caldeira GV, Corso ACT. Prevalência de sobrepeso e obesidade e indicadores de adiposidade central em escolares de Santa Catarina, Brasil. *Rev Bras Epidemiol* 2009; 12(3):424-35.
- 134- Panjikkaran ST, Kumari KS. Augmenting BMI and Waist-Height Ratio for Establishing More Efficient Obesity Percentiles among School-going Children. *Indian J Community Med* 2009; 34(2):135-9.
- 135- Silva ACF, Bortolini GA, Jaime PC. Brazil's national programs targeting childhood obesity prevention. *Int J Obes Supp* 2013;3(S1):S9-S11.
- 136- Kain J, Cordero SH, Pineda D, Moraes AF de, Antiporta D, Collese T, et al. Obesity Prevention in Latin American. *Curr Obes Rep* 2014;3:150-5.
- 137- Santaliestra-Pasías AM, Rey-López JP, Moreno Aznar LA. Obesity and sedentarism in children and adolescents: what should be done? *Nutr Hosp* 2013;28 Suppl 5:99-104.
- 138- Roblin L. Childhood obesity: food, nutrient, and eating-habit trends and influences. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32(4):635-45.
- 139- Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *Lancet* 2002;360:473-82.
- 140- Rennie KL, Johnson L, Jebb SA. Behavioural determinants of obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19(3):343-58.

- 141- Potestio ML, Patel AB, Powell CD, McNeil DA, Jacobson RD, McLaren L. Is there an association between spatial access to parks/green space and childhood overweight/obesity in Calgary, Canada? *Int J Behav Nutr Phys Act* 2009; 6(77):1-10.
- 142- Guillaume M, Lapidus L, Lambert A. Obesity and nutrition in children. The Belgian Luxembourg Child Study IV. *Eur J Clin Nutr* 1998;52(5):323-8.
- 143- Hidalgo FJB, Blanco AI, Amate Garrido AM. Prevalência de obesidade infantil em Cueta. *Estúdio PONCE* 2005. *Nutr Hosp* 2007;22(4):471-7.
- 144- Serra JD, Franch MA, López LG, Costa CM, Salinas CS. Obesidade Infantil. Recomendaciones del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Parte II. Diagnóstico. Comorbilidades. Tratamiento. *An Pediatr* 2007;66(3):294-304.
- 145- Duarte MASM, da Silva GAP. Esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos. *J Pediatr (Rio J)* 2011;87(2):150-156.
- 146- Dâmaso A. Nutrição e exercício na prevenção de doenças. Rio de Janeiro: MEDSI; 2001.
- 147- Costa RF. Composição Corporal: teoria e prática da avaliação. Barueri: Manole; 2001.
- 148- Guedes DP, Guedes JERP. Controle do Peso Corporal. Rio de Janeiro: Shape; 2003.
- 149- Kiss MAPD. Esporte e Exercício: Avaliação e Prescrição. São Paulo: Roca; 2003.
- 150- Petroski EL. Antropometria: técnicas e padronizações. Porto Alegre. Palotti; 2003.
- 151- Pompeu FAMS. Manual de cineantropometria. Rio de Janeiro: Sprint; 2004.

- 152- Guedes DP, Guedes JERP. Manual prático para avaliação em educação física. Barueri: Manole; 2006.
- 153- Ferreira AP, Ferreira CB, Mota MR, Fonseca RMC, Nóbrega OT, Oliveira RJ, et al. Comparação entre critério do CDC e outros indicativos de gordura corporal para avaliação do estado nutricional. *Arc Ciênc Saúde* 2008;15(2):75-81.
- 154- Mello ED, Luft VC, Meyer F. Obesidade infantil: como podemos ser eficazes? *J Pediatr* 2004;80(3):173-82.
- 155- Guedes DP. Recursos antropométricos para análise da composição corporal. *Rev Bras Educ Fís Esp* 2006;(20):115-19.
- 156- Ben-Noun L, Sohar E, Laor A. Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. *Obes Res* 2001;9(8):470-7.
- 157- Hingorjo MR, Qureshi MA, Mehdi A. Neck circumference as a useful marker of obesity: a comparison with body mass index and waist circumference. *J Pak Med Assoc* 2012;62(1):36-40.
- 158- Yan Q, Sun D, Li X, Zheng Q, Li L, Gu C, et al. Neck circumference is a valuable tool for identifying metabolic syndrome and obesity in Chinese elder subjects: a community-based study. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30(1):69-76.
- 159- Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes* 2012;7(4):284-94.
- 160- Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11. 2002;(246):1-190.
- 161- de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007;85(9):660-7.

162- 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

163- 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.

164- Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ*. 2007;335(7612):194.

165- Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics* 2002;109(1):45-60.

166- Magalhães EI, Sant'Ana LF, Priore SE, Franceschini SC. [Waist circumference, waist/height ratio, and neck circumference as parameters of central obesity assessment in children.] [Article in Portuguese] *Rev Paul Pediatr* 2014;32(3):273-281.

167- Lopes TS, Ferreira DM, Pereira RA, da Veiga GV, Martins VMR. Assessment of anthropometric indexes of children and adolescents with Down syndrome. *J Pediatr* 2008;84(4):350-6.

168- Luke A, Sutton M, Schoeller DA, Roizen NJ. Nutrient intake and obesity in prepubescent children with Down syndrome. *J. Am. Diet. Assoc* 1996; 96(12):1262-7.

169- Rimmer JH, Yamaki K, Lowry BM, Wang E, Vogel LC. Obesity and obesity-related secondary conditions in adolescents with intellectual/developmental disabilities. *J Intellect Disabil Res* 2010;54(9):787-94.

170- Bandini LG, Fleming RK, Scampini R, Gleason J, Must A. Is body mass index a useful measure of excess body fatness in adolescents and young adults with Down syndrome? *J Intellect Disabil Res* 2013;57(11):1050-7.

171- Kawana H, Nonaka K, Takaki H, Tezuka F, Takano T. Obesity and life style of Japanese school children with Down syndrome. *Nippon Koshu Eisi Zasshi* 2000;47(1):87-94.

172- van Gameren-Oosterom HB, van Dommelen P, Schönbeck Y, Oudesluys-Murphy AM, van Wouwe JP, Buitendijk SE. Prevalence of overweight in Dutch children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2012;130(6):e1520-6.

173- Usera P, Foley JT, Yun J. Cross-Validation of Field-Based Assessments of Body Composition for Individuals With Down Syndrome. *APAQ* 2005; 22(2):198-206.

174- Loveday SJ, Thompson JM, Mitchell EA. Bioelectrical impedance for measuring percentage body fat in young persons with Down syndrome: validation with dual-energy absorptiometry. *Acta Paediatr* 2012;101(11):e491-5.

175- Hill DL, Parks EP, Zemel BS, Shults J, Stallings VA, Stettler N. Resting energy expenditure and adiposity accretion among children with Down syndrome: a 3-year prospective study. *Eur J Clin Nutr* 2013;67(10):1087-91.

176- Curtin C, Bandini LG, Must A, Gleason J, Lividini K, Phillips S, et al. Parent support improves weight loss in adolescents and young adults with Down syndrome. *J Pediatr* 2013;163(5):1402-8.e1.

177- Abate N. Obesity and cardiovascular disease. Pathogenetic role of the metabolic syndrome and therapeutic implications. *J Diabetes Complications* 2000;14(3):154-74.

178- Marinou K, Tousoulis D, Antonopoulos AS, Stefanadi E, Stefanadis C. Obesity and cardiovascular disease: from pathophysiology to risk stratification. *Int J Cardiol* 2010;138(1):3-8.

179- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67(5):968-77.

180- Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factors, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(21):1925-32.

181- Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol* 2014;63(4):250-9.

182- Allcock DM, Gardner MJ, Sowers JR. Relation between Childhood Obesity and Adult Cardiovascular Risk. *Int J Pediatr Endocrinol* 2009;2009:108-87.

183- Bridger T. Childhood obesity and cardiovascular disease. *Paediatr Child Health* 2009;14(3):177-82.

184- Litwin SE. Childhood Obesity and Adulthood Cardiovascular Disease. Quantifying the Lifetime Cumulative Burden of Cardiovascular Risk Factors. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(15):1588-90.

185- Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(5):968-76.

186- Ritchie SA, Connell JM. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17(4):319-26.

187- Marinou K, Tousoulis D, Antonopoulos AS, Stefanadi E, Stefanadis C. Obesity and cardiovascular disease: from pathophysiology to risk stratification. *Int J Cardiol* 2010;138(1):3-8.

188- Misra A, Vikram NK. Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. *Nutrition* 2003;19(5):457-66.

- 189- Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013;93(1):359-404.
- 190- Litwin SE. Which measures of obesity best predict cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2008;52(8):616-9.
- 191- WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet N°317. Updated March 2013.
- 192- Backer GD, (Chairperson), Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10(4):S1-S10.
- 193- Lüscher AJ. Genetic factors in cardiovascular disease. 10 questions. *Trends Cardiovasc Med* 2003;13(8):309-16.
- 194- O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(3):299-310.
- 195- WHO. Global atlas cardiovascular disease prevention and control 2011:1-66.
- 196- WHO. Enfermedades cardiovasculares. Nota Descriptiva, Marzo 2013.
- 197- Strong JP, McGill HC. The natural history of coronary atherosclerosis. *Am J Pathol* 1962;40:37-49.
- 198- Hayman LL, Meininger JC, Daniels SR, McCrindle BW, Helden L, Ross J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Nursing Practice: Focus on Children and Youth: A Scientific Statement From the American Heart Association Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Nursing, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2007;116(3):344-57.

199- Ruiz JR, Ortega FB. Physical Activity and Cardiovascular Disease Risk Factors in Children and Adolescents. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2009;3(4):281-7.

200- Hong YM. Atherosclerotic Cardiovascular Disease Beginning in Childhood. *Korean Circ J* 2010;40(1):1-9.

201- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Waltigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bugalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338(23):1650-6.

202- McGill HJ, McMahan C, Zieske A. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PADY). *Research Group Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(8):1998-2004.

203- McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(5 Suppl):1307S-1315S.

204- Ford ES. C-Reactive Protein Concentration and Cardiovascular Disease Risk Factors in Children: Findings From the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation* 2003;108:1053-8.

205- Andersen LB, Andersen SA, Brage S, Ekelund U, Froberg K. Physical activity and clustering of CVD risk factors-secondary placation. *Ugeskr Laeger* 2006;168(47):4101-103.

206- International Diabetes Federation (IDF). Diabetes and cardiovascular disease. Time to act. 2014. Disponível em: http://www.cvd.idf.org/Cardiovascular_Disease/index.html.

207- WHO. Factor de Riesgo. 2000. Acesso em 07/11/2014: http://www.who.int/topics/risk_factors/es/

208- Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, Paridon S, et al. Cardiovascular Health in Childhood: A Statement for Health Professionals From the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2002;106:143-60.

209- D'Agostinho RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117(6):743-53.

210- O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(3):299-310.

211- Twisk J, van Mechelen W, Kemper H, Post G. The relation between long-term exposure to lifestyle during youth and young adulthood and risk factors of cardiovascular disease at adult age. *J Adolesc Health* 1997;20(4):309-19.

212- Guedes DP, Guedes JE, Barbosa DS, de Oliveira JA, Stanganelli LC. [Cardiovascular risk factors in adolescents: biological and behavioral indicators]. [Article in Portuguese] *Arq Bras Cardiol* 2006;86(6):439-50.

213- Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*. 2003;290(17):2277-83.

214- Abascal JV, Mosqueda MG, Abascal LV Riesgo cardiovascular, una herramienta útil para la prevención de las enfermedades cardiovasculares. *Rev Cub Med Int* 2011;27(1)91-7.

215- WHO. Global Health Risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. WHO library Cataloguing-in-Publication Data. 2009.

216- Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, 2014: Acceso em: <https://www.msssi.gob.es/campannas/campanas07/cardiovascular3.htm>.

217- Grundy SM. Cholesterol and coronary heart disease. Future directions. *JAMA* 1990;264(23):3053-9.

218- Félix-Redondo FJ, Grau M, Baena-Díez JM, Dégano IR, de León AC, Guembe MJ, et al. Prevalence of obesity and associated cardiovascular risk: the DARIOS study. *BMC Public Health* 2013;13:542.

219- Rezende FA, Rosado LE, Ribeiro RC, Vidigal FC, Vasques AC, Bonard IS, et al. Body mass index and waist circumference: association with cardiovascular risk factors. [Article in English, Portuguese]. *Arq Bras Cardiol* 2006;87(6):728-34.

220- Picon PX, Leitão CB, Gerchman F, Azevedo MJ, Silveiro SP, Gross JL, et al. [Waist measure and waist-to-hip ratio and identification of clinical conditions of cardiovascular risk: multicentric study in type 2 diabetes mellitus patients]. [Article in Portuguese]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(3):443-9.

221- Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004;145(4):439-44.

222- Li C, Ford ES, Mokdad AH, Cook S. Recent trends in waist circumference and waist-height ratio among US children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118(5):e1390-8.

223- Sung R, Yu CC, Choi KC, McManus A, Li AM, Xu SL, et al. Waist circumference and body mass index in Chinese children: cutoff values for predicting cardiovascular risk factors. *Int J Obes* 2007;31(3):550-8.

224- Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr* 2005;81(3):555-63.

225- González MIM. Circunferencia de cintura: una medición importante y útil de riesgo cardiometabólico. *Rev Chil Cardiol* 2010;29:85-7.

226- García Cuartero B, García Lacalle C, Jiménez Lobo C, González Vergaz A, Calvo Rey C, Alcázar Villar MJ, et al. [The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children]. [Article in Spanish] *An Pediatr (Barc)* 2007;66(5):481-90.

227- Poyrazoglu S, Bas F, Darendeliler F. Metabolic syndrome in young people. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014 Feb;21(1):56-63.

228- Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(8):821-7.

229- de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;19;110(16):2494-7.

230- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350(23):2362-74.

231- Sprecher DL, Morrison JA, Simbartl LA, Schreiber GB, Sabry ZI, Biro FM, et al. Lipoprotein and apolipoprotein differences in black and white girls. The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151(1):84-90.

232- Lizama MC, Retamales NM, Mellado CS. Recomendaciones de cuidados en salud de personas con síndrome de Down: 0 a 18 años. *Rev Med Chile* 2013;141:80-9.

233- US Department of Health and Human Services and National Institutes of Health (NIHCD/NIH): Disponible em: <http://www.nichd.nih.gov/health/topics/down/espanol/informacion/Pages/tratamiento.aspx>.

234- Baum RA, Nash PL, Foster JE, Spader M, Ratliff-Schaub K, Coury DL. Primary care of children and adolescents with down syndrome: an update. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2008;38(8):241-61.

235- Rasmussen SA, Whitehead N, Collier SA, Frías JL. Setting a public health research agenda for Down syndrome: summary of a meeting sponsored by the Centers for Disease Control and Prevention and the National Down Syndrome Society. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(23):2998-3010.

236- Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet* 2003;361(9365):1281-9.

237- Bull MJ, Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2011;128(2):393-406.

238- Dennis J, Archer N, Ellis J, Marder L. Recognising heart disease in children with Down syndrome. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010;95(4):98-104.

239- Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, Allran K, Sherman SL, Hassold TJ, et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1998;80(3):213-7.

240- Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet*. 2002;359(9311):1019-25.

241- Geggel RL, O'Brien JE, Feingold M. Development of valve dysfunction in adolescents and young adults with Down syndrome and no known congenital heart disease. *J Pediatr* 1993;122(5 Pt 1):821-3.

242- Yla-Herttuala S, Luoma J, Nikkari T, Kivimaki T. Down's syndrome and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1989;76:269-72.

243- Draheim CC, Geijer JR, Dengel DR. Comparison of Intima-Media Thickness of the Carotid Artery and Cardiovascular Disease Risk Factors in Adults With Versus Without the Down Syndrome. *AM J Cardiol* 2010;106:1512-16.

244- Rodrigues AN, Coelho LC, Goncalves WL, Gouvea SA, Vasconcellos MJ, Cunha RS, et al. Stiffness of the large arteries in individuals with and without Down syndrome. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:375-81.

245- de Winter CF, Bastiaanse LP, Hilgenkamp TI, Evenhuis HM, Echteld MA. Cardiovascular risk factors (diabetes, hypertension, hypercholesterolemia and metabolic syndrome) in older people with intellectual disability: results of the HA-ID study. *Res Dev Disabil* 2012;33(6):1722-31.

246- Irving CA, Chaudhari MP. Cardiovascular abnormalities in Down's syndrome: spectrum, management and survival over 22 years. *Arch Dis Child* 2012; 97:326-30.

247- Real de Asua D, Parra P, Costa R, Moldenhauer F, Suarez C. A cross-sectional study of the phenotypes of obesity and insulin resistance in adults with Down syndrome. *Diabetes Metab J* 2014;38(6):464-71.

248- Castro-Piñero J, Carbonell-Baeza A, Martinez-Gomez D, Gómez-Martinez S, Cabanas-Sánchez F, Veiga OL, et al. Follow-up in healthy schoolchildren and in adolescents with DOWN syndrome: psycho-environmental and genetic determinants of physical activity and its impact on fitness, cardiovascular diseases, inflammatory biomarkers and mental health; the UP&DOWN Study. *BMC Public Health* 2014;14-400:1-12.

249- Adelekan T, Magge S, Shults J, Stallings V, Stettler N. Lipid profiles of children with Down syndrome compared with their siblings. *Pediatrics* 2012;129(6):e1382-7.

250- Agiovlasitis S, Baynard T, Pitetti KH, Fernhall B. Heart rate complexity in response to upright tilt in persons with Down syndrome. *Res Dev Disabil* 2011;32(6):2102-7.

251- Pueschel SM, Craig WY, Haddow JE. Lipids and lipoproteins in persons with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1992;36(Pt 4):365-9.

252- Vis JC, Duffels MG, Winter MM, Weijerman ME, Cobben JM, Huisman SA, et al. Down syndrome: a cardiovascular perspective. *J Intellect Disabil Res* 2009;53(5):419-25.

253- Roizen NJ, Magyar CI, Kushner ES, Sulkes SB, Druschel C, van Wijngaarden E, et al. A community cross-sectional survey of medical problems in 440 children with Down syndrome in New York State. *J Pediatr* 2014; 164(4):871-5.

254- So SA, Urbano RC, Hodapp RM. Hospitalizations of infants and young children with Down syndrome: evidence from inpatient person-records from a statewide administrative database. *J Intellect Disabil Res* 2007;51(Pt 12):1030-8.



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquisa

CEP, 21/11/11
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 783/2011 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0700.0.146.000-11

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "ESTADO NUTRICIONAL, COMPOSIÇÃO CORPORAL E APTIDÃO FÍSICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SÍNDROME DE DOWN: EXERCÍCIO NA PREVENÇÃO E REDUÇÃO DO SOBREPESO E OBESIDADE".

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Juan Eduardo Samur San Martín

INSTITUIÇÃO: Centro de Educação Especial Síndrome de Down - Campinas - SP.

APRESENTAÇÃO AO CEP: 0408/2011

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 21/11/12 (O formulário encontra-se no site acima).

II - OBJETIVOS.

Avaliar o estado nutricional, a composição corporal, a aptidão física, e o perfil lipídico e metabólico das crianças e adolescentes com Síndrome de Down, com idades de 7 a 20 anos completos, antes, com 1 ano e 2 anos após a intervenção com exercícios físicos.

III - SUMÁRIO.

A finalidade do projeto é a realização de pesquisa de doutorado. Delimita-se como estudo longitudinal de intervenção. Participarão da pesquisa crianças e adolescentes com idades de 7 a 20 anos e seus respectivos pais. A esses será solicitado que respondam a dois questionários referentes ao consumo alimentar e atividade física. Serão também tomadas suas medidas de peso, altura e IMC. Serão realizadas avaliações do estado nutricional e aptidão física por meio da antropometria, avaliações do estadiamento puberal e nível de aptidão física. Será realizada coleta de sangue das crianças e adolescentes em 3 momentos: no início do estudo, após um e dois anos de intervenção. As avaliações bioquímicas e do estadiamento puberal serão solicitadas ao pediatra e caso não seja possível, serão realizadas por pediatra da FCM/UNICAMP e no Laboratório de Patologia Clínica do HC-UNICAMP. A intervenção consistirá na implantação da atividade física adaptada e da alimentação saudável. Serão desenvolvidas atividades com exercícios aeróbicos e anaeróbicos programados e adaptados de intensidade leve e moderada. Será recomendada atividade física de 45 minutos diários para serem realizadas em casa nos dias que não frequentam o Centro.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES.

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.



V - PARECER DO CEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES.

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e finais devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO.

Homologado na VIII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 23 de agosto de 2011.

Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA,
FCM / UNICAMP