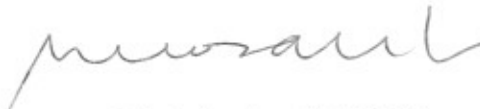


IZA DE CASTRO OLIVEIRA

**PREVALÊNCIA DA SÍNDROME METABÓLICA, AVALIAÇÃO DE FATORES DE
RISCO E COMPOSIÇÃO CORPORAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM SÍNDROME NEFRÓTICA**

Este exemplar corresponde à versão final do exemplar da Tese de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente.

Campinas, 27 de fevereiro de 2009.



Profa. Dra. Vera Maria Santoro Belangero
Orientadora

CAMPINAS

2009

IZA DE CASTRO OLIVEIRA

PREVALÊNCIA DA SÍNDROME METABÓLICA, AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO E COMPOSIÇÃO CORPORAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SÍNDROME NEFRÓTICA

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente.

ORIENTADORA: Profa. Dra. Vera Maria Santoro Belangero

Universidade Estadual de Campinas - Unicamp

CAMPINAS

2009

*FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA
UNICAMP*

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

OL4p	Oliveira, Iza de Castro Prevalência da síndrome metabólica, avaliação de fatores de risco e composição corporal em crianças e adolescentes com síndrome nefrótica / Iza de Castro. Campinas, SP : [s.n.], 2009.
------	--

Orientador : Vera Maria Santoro Belangero

Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

Título em inglês : Prevalence of metabolic syndrome, evaluation of risk factors and body composition in children and adolescents with nephrotic syndrome

Keywords: • Nephrotic syndrome
• Hypertension
• Obesity
• Dislipidemia
• Body composition
• Growth

Titulação: Saúde da Criança e do Adolescente

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Banca examinadora:

Profa. Dra. Vera Maria Santoro Belangero

Profa. Dra. Sumara Zuanazi Pinto Rigatto

Prof. Dr. João Tomás de Abreu Carvalhaes

Data da defesa: 27-02-2009

Banca Examinadora da Tese de Mestrado

Orientador:

Profa. Dra. Vera Maria Santoro Belangero

Membros:

1. Prof. Dr. João Tomás de Abreu Carvalhaes

2. Profa. Dra. Sumara Zuanazi Pinto Rigatto

**Curso de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.**

Data: Fevereiro/2009

Dedicatória

Aos meus pais, Eduardo e Jacy,

a minha irmã, Thais

ao meu noivo, Guilherme

Compreensão, força, incentivo em todos os

momentos em que precisei.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

A Deus

Pela escolha certa do caminho da assistência às crianças necessitadas.

Por todo o crescimento e felicidade que minha

Vida profissional tem trazido todos estes anos.

Pelo meu amor a minha profissão.

Pela minha determinação de fazer sempre o melhor,

com o objetivo de sempre acertar.

Pela oportunidade de estar atuando na área que gosto.

Pela convivência com crianças e adolescentes com doenças renais,

principalmente as glomerulopatias.

A lição de vida dos cuidadores com os pacientes.

Enfim, por todas as oportunidades de convivência, aprendizado e

crescimento com pacientes, cuidadores e

colegas de trabalho no meu dia a dia.

AGRADECIMENTOS

A Profa. Dra. Vera Maria Santoro Belangero, pelo seu exemplo de competência, pelo importante papel em minha formação em nefrologia pediátrica, pelo reconhecimento de valores, pela transmissão de conhecimentos na elaboração do trabalho científico e pela oportunidade de realizar este estudo.

Aos meus pais pelo exemplo de vida com sinceridade, honestidade, coerência e garra na luta pelas conquistas constantes de nossas vidas.

Ao grupo de trabalho que atua na Nefrologia Pediátrica, Dra. Sumara, Liliane, Anna Cristina, Livia, Cíntia e Cássio.

A todos os residentes e ex-residentes de Nefrologia Pediátrica que eu pude conhecer, conviver e compartilhar experiências.

A todas as nutricionistas pelo trabalho que pudemos realizar juntas na assistência às crianças com doenças renais, especialmente, as que estiveram comigo desde o início, neste trabalho árduo, porém gratificante.

A todos os meus familiares e amigos que me apoiaram e se sentem felizes tanto quanto eu em mais esta conquista de minha vida.

Com que terá sonhado o Tempo até agora?

Sonhado com a espada, cujo melhor lugar

é o verso...

Sonhando com os gregos que descobriram o

diálogo e a dúvida...

Sonhando com a felicidade que tivemos ou

que sonhamos ter tido...

Sonhando com a ética e com as metáforas dos

Mais estranho dos homens, o que morreu

Numa tarde, em uma cruz...

Sonhando com o livro, esse espelho que

Sempre revela outra cara...

Sonhando com o número da arena...

Sonhando com o jasmim que não pode

Saber que com ele sonham...

Sonhando com os passos no labirinto...

Sonhando com o nome secreto de Roma,

Que era sua verdadeira muralha...

Sonhando com a vida dos espelhos...

Sonhando com mapas que Ulisses não teria

Compreendido...

Sonhando com o mar e com a lágrima...

Sonhando com o cristal.

Sonhando que Alguém com ele sonha.

Jorge Luis Borges

RESUMO

A síndrome nefrótica (SN) é definida pela perda maciça de proteína pela urina associada à hipoalbuminemia, edema e dislipidemia. O tratamento específico em crianças e adolescentes com síndrome nefrótica é realizado com medicações imunossupressoras. Sabe-se que a terapia prolongada de corticoesteróides ocasiona efeitos colaterais como: hipertensão arterial, alterações no crescimento e fácies cunshigóides (caracterizada por distribuição atípica de gordura corporal). Estudou-se retrospectivamente e transversalmente todos os pacientes com síndrome nefrótica córtico dependente (SNCD) e córtico resistente (SNCR), acompanhados no Ambulatório de Nefropediatria da FCM-Unicamp, com o objetivo de avaliar a evolução de parâmetros clínicos e laboratoriais. O estudo foi dividido em duas etapas: a primeira com o objetivo de avaliar a prevalência de síndrome metabólica em pacientes com SNCD e SNCR, a partir do prontuário foram obtidos: idade do início da SN, o tempo de tratamento, o total de doses de esteróides (mg/kg/dia), uso prévio de ciclosporina. Peso, estatura, circunferência da cintura, glicemia e isulinemia foram determinados no início do presente estudo. A SM foi definida utilizando quatro definições anteriormente publicadas sendo estas: Cook et al (2003), Weiss et al (2004), Silva et al (2005) e Jolliffe et al (2007), no qual foram estudados 21 pacientes, com idade média de $12,38 \pm 3,4$ anos. A prevalência de síndrome metabólica variou de 14,2% a 23,8%, dependendo da definição utilizada, A frequência de sobrepeso foi de 19,0% (4 / 21) e de obesidade foi de 23,5% (5 / 21). Na avaliação de fatores predisponentes para síndrome metabólica somente foram estatisticamente significativos os seguintes: uso prévio de ciclosporina ($p=0,042$) e síndrome nefrótica secundária à doença sistêmica ($p=0,041$). O segundo etapa teve como objetivo avaliar o crescimento e a composição corporal em crianças e adolescentes com SNCD, no qual foram estudados crianças e adolescentes, em acompanhamento no ambulatório de Nefropediatria da FCM-Unicamp. A partir do prontuário foram obtidos: idade do início da SN, o tempo de tratamento, o total de doses de esteróides (mg/kg e mg/kg/d), peso e estatura da primeira visita, e os valores da albuminemia,

proteinemia total, colesterol total, a cada seis meses em todo o tempo de seguimento. Determinou-se a dose total do uso de corticosteróide. As avaliações antropométricas (circunferência muscular do braço, dobra tricipital) foram determinadas quando os pacientes não tinham edema clínico. Estatística não paramétrica foi utilizada com significância de $p < 0,05$. Dezoito pacientes, onze do sexo masculino, com idades de $12,22 \pm 2,98$ anos. Os z-escore de estatura/idade inicial e final foram significativamente diferentes ($-0,69 \pm 0,80$ e $-2,07 \pm 1,61$ ($p = 0.003$)). A média de perda de z-escore de estatura/idade foi de $-1,37 \pm 1,55$. Apenas quatro pacientes mantiveram seu crescimento dentro da normalidade. Neste grupo, os valores de proteinúria residual foi menor do que aqueles que tinham um déficit de crescimento. A circunferência muscular do braço foi significativamente pior neste último grupo. Concluiu-se que a alta prevalência de sobrepeso e obesidade pode estar relacionada com a elevada prevalência da SM. Além disso, o uso de ciclosporina e a presença de doenças sistêmicas também são fatores predisponentes para o SM. O benefício da corticoterapia na SNCD para obtenção da melhora da proteinúria e da hipoalbuminemia deve ser questionado em função dos seus efeitos colaterais irreversíveis sobre o crescimento e comprometimento da massa magra nesses pacientes, pois outros problemas como alterações de vitamina D e de insuficiência renal crônica pode ser minimizada durante o tratamento.

ABSTRACT

Nephrotic syndrome is characterized for massive proteinuria, edema and hyperlipidemia. The basis of treatment is immunosuppressive drugs mainly corticosteroids and cyclosporine. As the disease recurs, the treatment is prolonged and many collateral effects can be met. So arterial hypertension, growth failure and Cushing syndrome exogenous are common. Patients with cortico-depedent and cortico resistant were evaluated regardless to clinical and laboratorial aspects. The study was made in two fases: the first had as objective to evaluate the prevalence of metabolic syndrome (MS) in children and adolescents with steroid dependent (SDNS) and steroid resistant (SRNS) nephrotic syndrome (NS). All children followed at the Pediatric Nephrology Unit, aged from five to eighteen with SDNS or SRNS. From the medical records were gotten: age of the start of NS, time of treatment, total doses of steroids (mg/kg/dial), previous use of cyclosporine. Weight, stature, waist circumference, glicemia and isulinemia were determined in the beginning of this study. The MS was defined using four previous published definitions by: Cook et al (2003); Weiss et al (2004); Silva et al (2005) e Jollife et al (2007). Twenty one patients, twelve male, media of age of 12.4 ± 3.4 years old. The prevalence of MS varied from 14.28% (3/21) to 23.8% (5/21) according the MS definition. The frequency of overweight was 19.0% (4/21) and the obesity was 23.5% (5/21). In the assessment of predispose factors associated with MS only were statically significant the previous use of cyclosporine ($p=0.042$), the presence of NS due to systemic disease ($p=0.041$) and obesity ($p=0.008$). In the second part the objective was to evaluate the growth and body composition in children and adolescents with steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS). All children followed at the Pediatric Nephrology Unit, aged from five to eighteen with SDNS. From the medical records were gotten: age of the start of NS, time of treatment, total doses of steroids (mg/kg and mg/kg/d), weight and stature of the first visit and the values of albuminemia, total proteinemia, total cholesterol, every six months in all time of the follow-up. It was determined the total dosis of the use of corticosteroid. The anthropometric evaluations (arm muscle circumference, triceps skinfold) were determined when the patients had no clinical edema. Non parametric statistics was used with significance of $p < 0,05$. Eighteen patients, eleven male, aged of $12,22 \pm 2,98$ years old. Initial and final z score stature/age were significantly different ($-0,69 \pm 0,80$ and $-2,07 \pm 1,61$) ($p=0,003$). The media of loss of z score was $-1,37 \pm 1,55$. Only four patients keep their growth rate. In these group, the values of residual proteinuria was less than those one that

had growth deficit. The arm muscle circumference was significantly worse in this last group. It was concluded that the high prevalence of overweight and obesity could be evolved in the high prevalence of MS. Besides that, the use of cyclosporine and the presence of system disease are also predispose factors to MS. For steroid dependent patients the use of steroids must be used with concerning the adverse effects upon growth since that is the most important cause of failure to thrive, because other problems like alterations of vitamin D and chronic renal failure can be minimized.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SN – Síndrome Nefrótica

VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

Lp(a) – Lipoproteína A

HDL – Lipoproteína de alta densidade

PTH – Hormônio da paratireóide

SNCS – Síndrome nefrótica córtico-sensível

SNCD – Síndrome nefrótica córtico-dependente

SNCR – Síndrome nefrótica córtico-resistente

SM – Síndrome Metabólica

NCEP – ATPIII – Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult

IDF – Federação Internacional de Diabetes

IMC – Índice de massa corpórea

HOMA – Homeostatic model assessment index

LAS – Lipase hormônio sensível

Na⁺-K⁺-ATPase – Sódio, Potássio ATPase

DEXA – Absorimetria de raio-X de dupla energia

EUA – Estados Unidos da América

CR – córtico resistente

CD – córtico dependente

POP – pressão oncótica plasmática

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

FCM – Faculdade de Ciências Médicas

ISKDC – Estudo internacional de doenças renais em crianças

ADA – Associação Americana de Diabetes

CA – Circunferência abdominal

PAS – Pressão arterial sistólica

PAD – Pressão arterial diastólica

HC – Hidrato de carbono

Cort – Corticóide

CyA – Ciclosporina A

HAS – Hipertensão

Dç – Doença

SD – Desvio padrão

Obes fam – Obesidade familiar

DM – Diabetes melito

GH – Hormônio de crescimento

CMB – Circunferência muscular do braço

Prot/Crea – Razão proteína/creatinina urinária

S – Sim

N - Não

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 1.	Critérios para caracterização da Síndrome Metabólica, segundo dezessete autores.	24
Tabela 2.	Critérios para a definição da Síndrome Metabólica	29
Artigo 1		
Tabela 1.	Variáveis utilizadas para o diagnóstico de síndrome metabólica.	45
Tabela 2.	Apresentação dos dados dos pacientes quanto ao sexo, idade inicial de tratamento, tempo de tratamento, dose de corticóide (mg/kg/dia), uso de ciclosporina, presença de hipertensão, etnia e presença de SN secundária a doença sistêmica.	47
Tabela 3.	Apresentação dos dados de pacientes quanto à média de colesterol, HDL-colesterol, triglicérides, albumina, glicemia, HOMA, circunferência abdominal, índice de massa corpórea e antecedente familiar de obesidade.	49
Tabela 4.	Distribuição da Síndrome Metabólica segundo os seguintes autores Cook e colaboradores (2003), Weiss e colaboradores (2004), Silvia e colaboradores (2005) e Jolliffe e colaboradores (2007).	50
Artigo 2		
Figura 1.	Distribuição da casuística por diagnóstico de déficit de estatura, segundo Z-escore de Estatura/Idade	67
Figura 2.	Valores iniciais e finais do z escore da estatura/idade de pacientes com síndrome nefrótica cortiço-dependente e cortiço-resistente	68
Tabela 1.	Comparação de dose de corticóide, idade de início da SN, média de albuminemia, média da colesterolemia, média da proteinemia total, tempo de tratamento e proteinúria atual, nos grupos com diminuição do z-escore de estatura/idade com o grupo de manutenção do z-escore de estatura/idade	69
Tabela 2.	Comparação dos dados antropométricos: adequação da circunferência muscular do braço, adequação de tríceps, índice de massa corpórea, porcentagem de gordura e circunferência abdominal, nos grupos com diminuição do z-escore de estatura/idade com o grupo de manutenção do z-escore de estatura/idade	69

SUMÁRIO

	Pag.
1. INTRODUÇÃO	18
1.1. SÍNDROME NEFRÓTICA	19
1.1.1. DEFINIÇÃO E FISIOPATOLOGIA	19
1.2. SÍNDROME NEFRÓTICA E SÍNDROME METABÓLICA	22
1.3. SÍNDROME METABÓLICA	22
1.3.1. CRITÉRIO DIAGNÓSTICO E FISIOPATOLOGIA	21
2. OBJETIVOS	35
2.1. OBJETIVO GERAL	36
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
3. ARTIGO 1 – PREVALÊNCIA DA SÍNDROME METABÓLICA NA SÍNDROME NEFRÓTICA EM PEDIATRIA	37
3.1. RESUMO	38
3.2. ABSTRACT	39
3.3. INTRODUÇÃO	40
3.4. MÉTODOS	42
3.5. RESULTADOS	46
3.6. DISCUSSÃO	52
3.7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56
4. ARTIGO 2 - CRESCIMENTO E COMPOSIÇÃO CORPORAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SÍNDROME NEFRÓTICA CÓRTICO-DEPENDENTE	60
4.1. RESUMO	61
4.2. ABSTRACT	62
4.3. INTRODUÇÃO	63
4.4. MÉTODOS	64
4.5. RESULTADOS	67
4.6. DISCUSSÃO	70
4.7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	75
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76

1. INTRODUÇÃO

1.1. SÍNDROME NEFRÓTICA

1.1.1. DEFINIÇÃO E FISIOPATOLOGIA

A síndrome nefrótica (SN) é uma doença crônica, caracterizada pela perda de proteína na urina, hipoalbuminemia e edema ¹. A queda da concentração plasmática de albumina promove a redução da pressão coloidosmótica que predispõe à formação de edema. Conseqüente à hipoalbuminemia e a outros mecanismos complexos há aumento da concentração das lipoproteínas ².

A incidência estimada anual para síndrome nefrótica é em torno de 2 a 7 e a prevalência é de 12 a 16 por 100.000 crianças menores de 16 anos por ano ³. Embora a função renal possa deteriorar-se durante o curso da doença, esta não é uma característica consistente na infância ⁴.

Os sintomas iniciais são edema palpebral, dor abdominal, perda de massa muscular e edema tissular devido à retenção de sal e água. O abdômen pode estar distendido por causa do grande acúmulo de líquido e o paciente pode apresentar dificuldade respiratória devido ao derrame pleural. Outros sintomas que podem aparecer são o edema de joelho, e nos meninos, da bolsa escrotal. Geralmente o edema desloca-se pelo corpo, acumulando-se nas pálpebras pela manhã e nos tornozelos ao longo do dia ⁵.

A proteinúria é caracterizada pela perda maciça de proteína na urina, que é diagnosticada pelo exame feito em urina 24 horas, no qual o valor está maior que 50mg/kg/dia ou maior que 40mg/m²/hora, ou por avaliações em amostra de urina, relacionando a excreção urinária de proteína em relação à de creatinina na mesma alíquota ⁶.

A hipoalbuminemia é a conseqüência mais importante da proteinúria, considerando-se para o diagnóstico da SN, valor menor que 2,5g/dl ⁷.

O edema pode aparecer quando o valor de albumina sérica estiver menor que 2,7g/dl, porém quando o valor está abaixo de 1,8g/dl o paciente apresenta edema generalizado. A hipovolemia grave com depleção intravascular, manifestada por hipotensão ortostática e oligúria se apresenta com valores de

albuminemia menores que 1,2g/dl, quando pode ocorrer dor abdominal, vômito e diarreia ⁸. A formação do edema na síndrome nefrótica tem sido motivo de grande número de estudos, que com grande frequência mostram resultados não concordantes. Enquanto que na teoria clássica sugere que a hipoalbuminemia e a pressão oncótica diminuída permitem que o fluido intravascular saia para o compartimento intersticial, levando a hipovolemia e estimulando o sistema renina angiotensina aldosterona, com aumento da reabsorção tubular distal de sódio, teorias mais recentes sugerem que a retenção de sódio e, portanto, a formação de edema dependa de fatores intra renais ⁹.

A hiperlipidemia é provavelmente o fator de risco cardiovascular mais comum em pacientes com doenças renais. Isto é tipicamente encontrado em pacientes com síndrome nefrótica, diferente do que acontece com os pacientes com insuficiência renal crônica, seja em tratamento dialítico ou pós-transplante. Níveis elevados de colesterol total, proteína de muito baixa densidade (VLDL), proteína de baixa densidade (LDL), apolipoproteína B e lipoproteína A (Lp(a)) são fatores de risco para o desenvolvimento de arteriosclerose, não havendo o mesmo perfil para a proteína de alta densidade (HDL) e a apolipoproteína A-I ¹⁰.

Muitos pacientes com síndrome nefrótica ou com perda de proteína maior que 40mg/m²/hora tem níveis elevados de colesterol. Estudos realizados na década de 60 mostram que o nível sérico de colesterol é inversamente correlacionado com o nível sérico de albumina, acompanhado também por um aumento dos triglicérides quando a hipoalbuminemia é grave ¹⁰.

Nas décadas passadas o encontro da hiperlipidemia na SN era considerado como secundário a diminuição da pressão oncótica dos capilares intra-hepáticos e/ou à ativação inespecífica de sistemas enzimáticos hepáticos, desencadeados pelo estímulo à síntese da albumina e/ou pela perda de lípases promotoras de clivagem intravascular de lipoproteínas. No entanto, em 2003, Vaziri et al ¹¹ apresentou estudo minucioso sobre as possíveis anormalidades do metabolismo lipídico em SN experimental, induzida pela puromicina, em ratos. Em que pesem as limitações de se transporem resultados experimentais para a clínica, seus

resultados demonstraram que as anormalidades do metabolismo do colesterol e frações em SN são muito mais abrangentes do que se poderia supor.

Além das conseqüências metabólicas que ocorrem nos indivíduos com síndrome nefrótica, estes podem apresentar também deficiência de oligoelementos, vitaminas e carreadores protéicos. Alguns estudos reportam níveis diminuídos de cobre e ferro sérico em nefróticos, pelo aumento da excreção destes metais ligados às proteínas. Desde que o cobre no plasma é ligado quase inteiramente a ceruloplasmina, a qual tem um peso molecular de 151.000, e o ferro é similarmente ligado a transferrina, com o peso molecular de 80.000, parece razoável propor que a perda urinária destas duas proteínas carreadoras seja responsável pelo baixo nível sanguíneo destes metais ⁹.

O metabolismo do zinco também tem sido estudado, encontrando-se nível plasmático reduzido deste metal, embora a perda urinária possa estar aumentada (estudos experimentais) ¹¹ ou normal (estudos com seres humanos) ⁹. Desde que 2/3 do zinco no plasma é normalmente ligado a albumina, este é presumivelmente perdido na urina em síndrome nefrótica, resultando hipozincemia. Os achados de níveis diminuídos de zinco em cabelos de nefróticos, mesmo após a remissão, e com níveis plasmáticos normais deste metal, sugere que possa existir um distúrbio mais profundo no seu metabolismo e que outros estudos sejam necessários para estabelecer a base para esta anormalidade e para determinar a necessidade de reposição de zinco ⁹.

Na síndrome nefrótica o metabolismo do cálcio é marcadamente anormal. Bioquimicamente, hipocalcemia, hipocalciúria e nível reduzido de vitamina D ocorrem. A absorção intestinal de cálcio está diminuída, a resposta calcêmica ao hormônio paratireóide (PTH) é bloqueada e há algumas evidências de osteomalacia e hiperparatireoidismo secundário. Sabe-se que o distúrbio no metabolismo de cálcio está diretamente ligado com a deficiência de vitamina D, que ocorre porque esta vitamina circula no plasma ligado a globulina de peso molecular 65.000, que é perdida pela urina, causando assim deficiência desta vitamina e conseqüentemente a diminuição da deposição de cálcio nos ossos, que pode ser potencializado pelo uso prolongado da corticoterapia ⁹.

A resposta ao tratamento com corticosteróides tem sido classicamente utilizada para diferenciar os pacientes em córtico-sensíveis (SNCS), córtico-dependentes (SNCD) e córtico-resistentes (SNCR) ⁶. Por outro lado a terapia com corticóides e outras drogas imunossupressoras é reconhecidamente acompanhado por vários tipos de efeitos colaterais (obesidade central, intolerância a glicose, hiperlipidemia, supressão do eixo hipotálamo – hipófise – adrenal, redução do crescimento em crianças, irregularidades menstruais, osteoporose, necrose óssea de cabeça do fêmur e miopatia, além das complicações infecciosas, muitas vezes fatais ^{11,12}. É inegável, porém, a importância desta terapêutica, pois estas drogas modificaram a história natural da síndrome nefrótica na infância.

1.2. SÍNDROME NEFRÓTICA E SÍNDROME METABÓLICA

Na literatura consultada não se identificou nenhuma referência que discutisse essa associação em pacientes pediátricos. No entanto há dados sobre a prevalência de obesidade em SNCS, que poderia ser útil na previsão da incidência da Síndrome metabólica (SM) em SN, visto que a obesidade é componente chave do diagnóstico de SM ¹³

1.3. SÍNDROME METABÓLICA

1.3.1. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E FISIOPATOLOGIA

A SM também conhecida como Síndrome da Resistência à Insulina ou Síndrome X, está sendo diagnosticada em uma grande parte da população adulta e pediátrica nesta última década. A definição da SM tem o objetivo identificar pacientes com risco para doenças cardiovasculares, e é caracterizada por um conjunto variável de parâmetros que incluem obesidade, hiperglicemia, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia ¹⁴

Na década de 90, a Organização Mundial de Saúde estabeleceu o termo unificado de SM, que já tem CID determinado, CID 10 – E11.7.

Até recentemente, estudos para mostrar a prevalência de SM na população tinham interpretação difícil, pois ainda não havia consenso quanto aos componentes da síndrome e nem a definição dos pontos de corte de cada um dos seus componentes tanto no adulto como na pediatria.

No ano de 2001, o “Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel na Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults” (NCEP – ATP III) ¹⁵, definiu critérios clínicos e laboratoriais para o diagnóstico da SM no adulto, caracterizando-a quando houvesse a combinação de três ou mais dos seguintes componentes: obesidade abdominal, definida em homens com cintura > 102 cm e mulheres > 88 cm); glicemia de jejum > 110 mg/dl; triglicérides > 150 mg/dl; HDL-Colesterol (homem < 40 mg/dl; mulher < 50 mg/dl); pressão arterial sistólica > 130 mmHg ou diastólica > 85 mmHg.

Já no ano de 2005, a International Diabetes Federation (IDF) ¹⁶, redefiniu padrões para a caracterização da SM, incluindo a obesidade central de acordo com o grupo racial do indivíduo em estudo, como indispensável na caracterização da SM e acrescentando dois ou mais componentes já citados pelo NCEP – ATP III ¹⁵.

A etiologia da SM é multifatorial, havendo citações de fatores ambientais, genéticos, nutricionais, comportamentais (sedentarismo, tabagismo), uso de contraceptivo, stress físico e psicológico ¹⁷. Porém, de acordo com Nakazone et al (2007) ¹⁴ a alimentação inadequada, tabagismo e sedentarismo são os fatores que mais contribuem para o aumento recente da prevalência de SM.

Não existem estudos sistematizados para a determinação da prevalência da SM no Brasil, sendo disponíveis estudos de casuísticas isoladas, mesmo assim ainda há neste material divergência entre os critérios utilizados na definição da SM.

Mostrando a importância dos critérios de definição da SM na prevalência da síndrome, Ford et al em 2005 ¹⁸ compararam a prevalência da SM numa mesma

população, usando o critério do IDF ¹⁶ e do NCEP – ATP III ¹⁵. Pelo NCEP, a prevalência de SM foi de 34,5% entre todos os participantes, sendo 33,7% entre os homens e 35,4% entre as mulheres; quando se utilizou o IDF observou-se que 39% da amostra total apresentam SM, sendo 39,9% nos homens e 38,1% nas mulheres. Observa-se um aumento da prevalência de SM com o critério do IDF, pois a circunferência abdominal é classificada a partir da etnia da população, porém esta diferença não foi significativa segundo os autores ¹⁸.

Um estudo nacional com 200 indivíduos de ambos os sexos, obteve a prevalência de 46% de SM de acordo com IDF ¹⁵ e 35,5% pelo NCEP – ATP III ¹⁶, sugerindo que ambos os critérios aplicados foram úteis para o diagnóstico de SM ¹⁴.

Nos adultos dois critérios estão bem definidos, o IDF¹⁶ e o NCEP – ATP III ¹⁵. No entanto, na infância, os critérios ainda não estão uniformemente aceitos, e vários autores aplicam associações diferentes na caracterização da SM. Na tabela abaixo será apresentada diferentes critérios utilizados em 17 estudos que avaliaram a prevalência de SM em crianças e adolescentes. O critério de seleção dos estudos abaixo baseou-se na época da publicação (incluindo os mais recentes dos últimos 10 anos – 1998 a 2008.) e no local onde a referência poderia ser localizada, considerando-se como base de dados as publicações do Pubmed.

Tabela 1. Critérios para caracterização da Síndrome Metabólica, segundo dezessete autores.

Autor	N	Critérios	Limites
Chen W, et al (1999) ¹⁹	4522 5 – 38 a	IMC > p95 Pressão arterial > p90 Triglicérides > 110 mg/dl HDL < 40 mg/dl Glicemia de jejum > 110 mg/dl Insulina > 18,7 µU/ml	4 ou mais critérios
Csabi G, et al	180 obesos	Triglicérides > 110 mg/dl	4 ou mais

(2000) ²⁰	239 controles 10 – 16 a	Colesterol total > 200 mg/dl HDL < 35 mg/dl Teste de tolerância à glicose Insulina > 18,7 µU/ml	critérios
Srinivsan S, et al (2002) ²¹	745 8 – 17 a	IMC > p95 Insulina > 18,7 µU/ml Pressão arterial > p90 Razão triglicérides/HDL alterada Razão colesterol/HDL alterada	4 ou mais critérios
Cook S, et al (2003) ²²	2430 12 – 19 a	Triglicérides > 110 mg/dl HDL < 40 mg/dl Circunferência da cintura > p90 Glicemia de jejum > 110 mg/dl Pressão arterial > p90	3 ou mais critérios
Ferranti S, et al (2004) ²³	1960 12 – 19 a	Triglicérides > 110 mg/dl HDL < 50 mg/dl (homens 15 – 19 anos: < 45 mg/dl) Glicemia de jejum > 110 mg/dl Circunferência da cintura > p75 Pressão arterial > p90	3 ou mais critérios
Weiss R, et al (2004) ²⁴	20 eutrófico 31 SP 244 obesos moderados 195 obesos severos 4 – 20 a	Z –score IMC > 2,0 Triglicérides > p95 HDL < p5 Pressão arterial > p95 Glicemia de jejum > 140 mg/dl HOMA	3 ou mais critérios

Ford E, et al (2005) ¹⁸	1366 12 – 17 a	Triglicérides > 110 mg/dl HDL < 40 mg/dl Circunferência da cintura > p90 Glicemia de jejum > 110 mg/dl Glicemia de jejum > 100 mg/dl Pressão arterial > p90	3 ou mais critérios
Hirschler V, et al (2005) ²⁵	40 sobrepesos e obesos 6 – 13 a	Circunferência abdominal > p90 IMC > p85 HOMA > 2,5 Glicemia de jejum > 110 mg/dl Pressão arterial > p90 HDL < 40 mg/dl	3 ou mais critérios
Janssen I, et al (2005) ²⁶	2597 5 – 18 a	HDL < 40 mg/dl Triglicérides > 110 mg/dl Glicemia de jejum > 110 mg/dl Pressão arterial > p95	3 ou 4 critérios
Silva R, et al (2005) ²⁷	99 10 – 19 a	IMC > p97 Pressão arterial > p90 Triglicérides > 130 mg/dl HDL < 35 mg/dl Resistência à insulina (HOMA) > 2,5	3 ou mais critérios
Yoshinaga M, et al (2005) ²⁸	471 sobrepesos ou obesos 6 – 11 anos	IMC > p85 Pressão arterial > 120 S ou > 70 D HDL < 40 mg/dl	3 ou mais critérios

		Triglicérides > 120 mg/dl Glicemia de jejum > 100 mg/dl Insulina > p90 6 – 8 anos > 8,8 µU/mL 9 – 11 anos > 13,3 µU/mL Circunferência abdominal M > 65,1 cm (6 – 8 anos) F > 58,5 cm (6 – 8 anos) M e F > 70,2 cm (9 – 11 anos)	
Viner R, et al (2006) ²⁹	103 obesos 2 – 18 a	IMC > p95 Insulina Pré-puberal ≥ 15 mU/l Puberal ≥ 30 um/l Pós-puberal ≥ 20 mU/l Teste de tolerância glicose > 7,8 mM/l Glicemia > 6,1 mM/l Pressão arterial > p95 Triglicérides > 110 mg/dl HDL < 40 mg/dl Colesterol total > p95	3 ou mais critérios
Boney C, et al (2007) ³⁰	179 6 – 11 a	IMC > p85 Pressão arterial > p95 Glicemia de jejum > 110 mg/dl HDL < p5 Triglicérides > p95	3 a 5 critérios

Buff C, et al (2007) ³¹	59 sobrepesos e obesos 2 – 13 a	IMC > p85 Triglicérides > 110 mg/dl HDL < 40 mg/dl Circunferência abdominal > p90 Glicemia de jejum > 100 mg/dl Pressão arterial > p90	3 ou mais critérios
Jolliffe C, et al (2007) ³²	6022 12 – 19 a	Circunferência da cintura: M > 94 cm F > 80 cm Pressão arterial: diastólica > 85 e sistólica > 130 HDL M < 1,03 mmol/l F < 1,3 mmol/l Triglicérides > 1,7 mmol/l Glicemia > 100 mg/dl	3 ou mais critérios
Maffeis C, et al (2007) ³³	1479 5 – 15 a	Circunferência abdominal > p90 IMC > p85 Razão cintura/quadril > 0,5 Pressão arterial > p95 Triglicérides > p95 HDL < p5 Glicemia de jejum > 100 mg/dl	3 ou mais critérios

Souza M, et al (2007) ³⁴	84 sobrepesos e obesos 10 – 19 a	Escore-Z IMC > 2,0 Pressão arterial > p90 Triglicérides > 130 mg/dl HDL < 35 mg/dl Glicemia de jejum > 100 mg/dl HOMA > 2,5	3 ou mais critérios
--	---	--	------------------------

Pode-se observar da tabela anterior, que há inúmeros critérios para caracterizar a SM, porém prevalecem: a pesquisa de alterações no metabolismo do hidrato de carbono (resistência à insulina), presença de hipertensão arterial, de dislipidemia e de obesidade, sendo esta última central ou generalizada. Conforme se observa na tabela abaixo, estes critérios, por sua vez, têm diferentes métodos de pesquisa:

Tabela 2. Critérios para a definição da Síndrome Metabólica

Critério pesquisado	Método de pesquisa	Nº de autores
Resistência à Insulina	HOMA	4
	Glicemia de Jejum	14
	Razão Glicemia/Insulina	1
	Insulinemia	5
Dislipidemia	HDL - Colesterol	16
	Triglicérides	15
	Colesterol total	2
Hipertensão	Pressão sistólica	16
	Pressão diastólica	16
Obesidade	Índice de Massa Corpórea	11
	Circunferência Abdominal	8
	Razão Cintura/Quadril	1

A resistência à insulina é um fator que contribui para o aparecimento da SM, e esta diretamente relacionada à presença de obesidade central ³⁵. As células adipocitárias dos indivíduos com obesidade central apresentam-se em número excessivo, sendo proporcional ao grau de obesidade e tem a capacidade de manter elevada a atividade da lipase hormônio sensível (LHS), mesmo na presença da ação antagônica da hiperinsulinemia. O excesso de tecido adiposo e a atividade do LHS concorrem para um aumento considerável de ácidos graxos livres, acarretando menor sensibilidade dos tecidos periféricos à ação da insulina, principalmente na musculatura esquelética, ocasionando a hiperinsulinemia para manter a homeostase da glicose. O excesso de ácidos graxos livres circulantes chega ao fígado e compromete a ação inibitória da insulina na gliconeogênese hepática, ocasionando o aumento na produção de glicose. Este distúrbio, quando esta associado à redução na utilização periférica da glicose, poderá, após um determinado tempo, não ser mais compensado pela hiperinsulinemia, resultando no aparecimento da intolerância à glicose e diabetes tipo 2 ³⁶. Esta associação entre nível elevado de insulina e obesidade central tem sido descrita em crianças e adolescentes ³⁶

Das definições acima relatadas, quatro caracterizaram a resistência à insulina segundo o critério de HOMA (Homeostatic Model Assessment) ^{24,25,27,34}. Para o cálculo do HOMA utiliza-se a seguinte fórmula: $\text{insulinemia } (\mu\text{UI/ml}) \times \text{Glicemia (mmol/L)} / 22,5$.

Embora o índice de resistência à insulina (HOMA) como fator prognóstico da síndrome metabólica, seja amplamente utilizado para o diagnóstico em crianças e adolescentes ³⁶, a determinação do ponto de corte exato para crianças e adolescentes está ainda em estudo, sendo sugerido o valor de 2,5, que corresponderia ao percentil 90, de acordo com os seguintes autores: Hirschler et al (2005)²⁴ e Srinivasan et al (2006)²¹. Este índice foi também validado para crianças, por Huang et al ³⁷, em 2002, em estudo realizado em 156 crianças americanas com média de idade $9,7 \pm 1,8$ anos. Alguns autores relatam que o HOMA é o teste mais simples e mais apropriado para indicar a resistência à

insulina, pois é de fácil acesso e de baixo custo, porém necessita-se de mais estudos para descrever o ponto exato de corte para crianças e adolescentes ³⁸. Observa-se, no entanto, que ambos os estudos tem o ponto corte para o diagnóstico de resistência a insulina acima de 2,0 ^{37,38}.

Depois de feita a revisão da literatura observou-se que quatorze autores utilizaram a glicemia de jejum como referência para a caracterização da resistência à insulina ^{18,19,22,23,24,25,26,28,29,30,31,32,33,34}, uma vez que é o método mais prático e rápido de diagnóstico, além de que os níveis de normalidade já estão bem aceitos na literatura.

Somente um autor utilizou a razão glicemia/insulina, uma vez que também não há um consenso geral para o ponto de corte desta razão, sendo utilizados valores maiores de 7,8 como indicativos de resistentes à insulina ²⁹

Somente cinco autores utilizam o nível sérico da insulina ^{19,20,21,26,28}, isoladamente, como dado sugestivo de resistência à insulina, sendo o seu valor considerado impróprio acima de 17,8 µU/ml ou acima do percentil 90. Esta avaliação é também considerada como um método acessível e de baixo custo, uma vez que pode ser pedido como exame de rotina ^{20,21}.

A hiperinsulinemia é considerada um fator de risco independente para a doença cardiovascular, já que tem um papel importante no desenvolvimento de outros componentes da síndrome metabólica, como a dislipidemia, a hipertensão e a hiperuricemia ³⁹.

Dentre os dezessete autores estudados, quinze relataram a importância da caracterização dos triglicérides acima dos limites recomendados ^{19,20,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34}. Dezesseis autores utilizaram para caracterizar a síndrome metabólica, a dosagem do HDL – colesterol e somente dois autores utilizaram o colesterol total para caracterizar dislipidemia na SM. A dislipidemia esta relacionada com a resistência a insulina, sendo observado que indivíduos obesos apresentavam alterações em determinadas enzimas do metabolismo lipídico devido à resistência à insulina. As principais alterações no perfil lipídico na obesidade são: níveis aumentados de VLDL-colesterol, devido à maior produção de triglicérides pelo fígado e ao menor catabolismo; redução dos

níveis e do tamanho do HDL-colesterol, relacionada à diminuição da fração menor de HDL-colesterol² e ao maior catabolismo devido à maior concentração de triglicérides nestas partículas, e o aumento do LDL-colesterol que são partículas menores e mais densas, sendo mais ricas em apolipoproteínas B⁴¹.

Dezesseis autores incluíram na caracterização da SM a hipertensão arterial, visto que é largamente conhecido o papel da hipertensão arterial como fator de risco para doenças cardiovasculares^{18,19,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34}.

A hiperinsulinemia tem também papel importante no desenvolvimento da hipertensão arterial em indivíduos obesos, sendo que os mecanismos possivelmente envolvidos são: a reabsorção renal de sódio e água aumentada, a ativação do sistema nervoso simpático, a diminuição da atividade de Na⁺-K⁺-ATPase e aumento do cálcio intracelular além do estímulo de fatores de crescimento. Também a maior liberação de ácidos graxos livres na veia porta, verificada em indivíduos com obesidade andróide, parece ter uma relação com a fisiopatologia da hipertensão arterial⁴¹. Em um estudo realizado no ano de 1993, foi demonstrada correlação positiva entre a pressão arterial e o nível de insulina sérica de jejum¹⁹. Outro estudo observou que adolescentes, filhos de pais hipertensos, apresentavam nível de insulinemia aumentado após carga de glicose endovenosa, sugerindo assim que a resistência à insulina precede o aumento da pressão arterial em indivíduos com propensão hereditária à hipertensão⁴².

Sabe-se que na obesidade abdominal, a atividade lipolítica celular está aumentada, como já referido anteriormente. O diagnóstico da obesidade geral, da distribuição de gordura ou até mesmo da porcentagem de gordura presente no corpo pode ser determinada de várias maneiras, usando o índice de massa corpórea, a porcentagem de gordura pode ser estimada a partir das dobras cutâneas, ou por técnicas mais sofisticadas como: absorptometria de raios-X de dupla energia (DEXA) ou também pela impedância bioelétrica (BIA)⁴³.

Os indicadores utilizados para avaliar o estado nutricional na adolescência são os mesmos que os utilizados para crianças, porém os critérios de aplicação e a interpretação dos dados são mais complexos. As grandes mudanças físicas que ocorrem na adolescência são responsáveis pelas dificuldades em se adotar um

método de classificação do estado nutricional que corresponda à realidade. Nesta etapa da vida o índice de massa corpórea (IMC) é o mais adequado do que peso/altura e peso/idade, pois parece refletir melhor as mudanças na sua elevada correlação com o peso e a gordura corporal. Entretanto é necessário ressaltar que nenhum indicador antropométrico isolado é suficientemente fidedigno para avaliação do estado nutricional do adolescente. Recomenda-se a utilização das dobras cutâneas para discriminar se o IMC elevado é devido a excesso de gordura ou por massa muscular ⁴³.

Crianças eutróficas são classificadas segundo o IMC, quando estes valores forem menores que o percentil 85 e maiores que o percentil 15; haverá sobrepeso quando o percentil estiver entre 85 a 94 e obesidade quando os valores do IMC estiverem acima do percentil 95, de acordo com o Centro de Prevenção e Controle de Doença em crianças do EUA (Centers for disease control and prevention growth charts for US children)⁴⁴. O escore-Z do IMC também pode ser determinado, sendo classificado a eutrofia entre -1,0 desvio padrão e +1,0 desvio padrão ⁴⁵

A obesidade abdominal é estimada através da circunferência do abdômen. Nos adultos esta circunferência pode estar relacionada com a circunferência do quadril revelando uma predisposição para ter doenças cardiovasculares (relação cintura/quadril) ^{15,16}. A obesidade também pode ser sugerida apenas pela medida da circunferência da cintura, com valores limítrofes de 102 cm para homens e 88 cm para mulheres, em adultos. Porém, em crianças e adolescentes estes pontos críticos estão ainda em discussão. Alguns países estão desenvolvendo curvas desenhando a evolução do diâmetro da cintura, estimulados pelo aumento da prevalência de obesidade em crianças ^{46,47,48,49,50,51,52}. Souza et al, 2007 ³⁴, em um estudo realizado com 84 estudantes, classificaram a circunferência abdominal, como preditora da obesidade central, quando os valores estivessem acima do percentil 90 ³², sendo seguida por outros autores que também utilizaram esta classificação ³⁰. Maffeis et al, em 2007 ³³, em uma amostra de 1479 crianças e adolescentes com idade de 5 a 15 anos, definiram a razão cintura/quadril,

definindo o valor máximo de 0,5 e sugerindo que valores maiores seriam de risco para doenças cardiovasculares.

Alterações trombogênicas e inflamatórias estão diretamente ligadas com o acúmulo de gordura na região abdominal e a hiperinsulinemia. Altas concentrações de fibrinogênio e do inibidor do ativador de plasminogênio 1 têm sido relatadas em indivíduos com obesidade visceral, aumentando o risco de trombose nestes indivíduos. Níveis elevados de certos marcadores inflamatórios como a interleucina 6, o fator de necrose tumoral e a proteína C reativa também estão relacionados com a obesidade andróide e com a síndrome metabólica ³⁶.

Desta forma, visto que a presença da SN por si já contempla alguns fatores presentes na SM, este estudo tem como objetivo avaliar a prevalência de SM e os possíveis fatores de risco em crianças e adolescentes com SN córtico-dependente e córtico-resistente além de analisar a composição corporal e o crescimento de crianças e adolescentes com SNCD.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL:

- Avaliar a evolução de dados antropométricos e bioquímicos de crianças e adolescentes com Síndrome Nefrótica.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Avaliar a prevalência e fatores de risco da Síndrome Metabólica em pacientes com Síndrome Nefrótica Córdico-Dependente e Córdico-Resistente.
- Avaliar o crescimento e a composição corporal dos pacientes com Síndrome Nefrótica Córdico-Dependente.

3. *ARTIGO 1*

Prevalência da síndrome metabólica na síndrome nefrótica em pediatria

3.1. RESUMO

Objetivo: Avaliar a prevalência de Síndrome metabólica (SM) em pacientes com Síndrome nefrótica (SN) córtico-resistente (CR) e córtico-dependente (CD).

Métodos: Foram incluídas todas as crianças e adolescentes, de 5 a 18 anos, em acompanhamento por pelo menos dois anos, com diagnóstico de SN CR e CD. Dos prontuários obtiveram-se o tempo de tratamento, idade de início de tratamento, etnia, etiologia da SN, dose de uso de corticóide (mg/kg/dia), a referência sobre o uso da ciclosporina e presença de hipertensão arterial. No início do estudo foram avaliados peso, estatura, índice de massa corpórea, circunferência abdominal, glicemia e insulinemia. Para a caracterização da SM utilizou-se quatro definições publicadas previamente: Cook et al (2003); Weiss et al (2004); Silva et al (2005) e Jolliffe et al (2007). Admitiu-se nível de significância $p < 0,05$.

Resultados: Foram estudados 21 pacientes, 12 meninos (57,14%), com idade média de $12,38 \pm 3,4$. A prevalência de SM variou de 14,28% (3/21) a 23,80% (5/21) dependendo da definição. A frequência de sobrepeso foi de 19,0% (4/21) e a de obesidade foi de 23,5% (5/21). Na avaliação de fatores predisponentes para a SM (tempo de tratamento, dose de corticoterapia, etnia, antecedente familiar de obesidade) somente foram estatisticamente significativos os seguintes: uso prévio de ciclosporina ($p=0,042$) e SN secundária à doença sistêmica ($p=0,041$).

Conclusão: a alta prevalência de sobrepeso e obesidade pode estar relacionada com a alta prevalência da SM. Além do uso de ciclosporina e a presença de doenças sistêmica extra renal também são fatores predisponentes da SM

3.2. ABSTRACT

Object: to evaluate the prevalence of metabolic syndrome (MS) in children and adolescents with steroid dependent (SDNS) and steroid resistant (SRNS) nephrotic syndrome (NS).

Method: all children followed at the Pediatric Nephrology Unit, aged from five to eighteen with SDNS or SRNS. From the medical records were gotten: age of the start of NS, time of treatment, total doses of steroids (mg/kg/dial), previous use of cyclosporine. Weight, stature, waist circumference, glicemia and isulinemia were determined in the beginning of this study. The MS was defined using four previous published definitions by: Cook et al (2003); Weiss et al (2004); Silva et al (2005) e Jollife et al (2007).

Results: twenty one patients, twelve male, media of age of 12.4 ± 3.4 years old. The prevalence of MS varied from 14.28% (3/21) to 23.8% (5/21) according the MS definition. The frequency of overweight was 19.0% (4/21) and the obesity was 23.5% (5/21). In the assessment of predispose factors associated with MS (time of treatment, doses of steroids, etnia, familiar antecedents of obesity) only were statically significant the previous use of cyclosporine ($p=0.042$) and the presence of NS due to systemic disease ($p=0.041$).

Conclusion: the high prevalence of overweight and obesity could be evolved in the high prevalence of MS. Besides that, the use of cyclosporine and the presence of system disease are also predispose factors to MS

3.3. INTRODUÇÃO

A síndrome nefrótica (SN) é definida pela perda maciça de proteína pela urina associada à hipoalbuminemia, edema generalizado e hipercolesterolemia. Na infância, 80 a 90% dos casos correspondem a SN primária ou idiopática, sendo a lesão histológica mínima a mais comumente encontrada¹. O tratamento específico em crianças com SN é realizado com medicações imunossupressoras¹. A primeira opção de imunossupressão utilizada desde 1956 é a corticoterapia, e baseado na resposta a esta terapia o paciente é classificado em córtico-sensível, córtico-dependente e córtico-resistente. Sabe-se de longa data que a terapia prolongada de corticoesteróides ocasiona efeitos colaterais, como: estrias, hipertricose, convulsões, hipertensão arterial, tromboembolismo, maior propensão a infecções, e em especial alterações no crescimento e fácies cushingóides (caracterizada por distribuição atípica de gordura corporal e perda de massa magra)².

A dislipidemia sempre presente na SN tem etiologia controversa podendo ser decorrente da hipoalbuminemia e/ou baixa pressão oncótica plasmática (POP) e conseqüente aumento da síntese hepática de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e de outras apoproteínas, particularmente a CIII, inibidora da lipase lipoprotéica³.

Considerando-se os estudos sobre obesidade e dislipidemia na SN na infância, poder-se-ia suspeitar de prevalência elevada de síndrome metabólica (SM) nestes casos. No entanto, até recentemente, estudos para mostrar a prevalência de SM na população tinham interpretação difícil, pois ainda não havia consenso quanto aos componentes da síndrome e nem a definição dos pontos de corte de cada um dos seus componentes tanto no adulto como na criança.

No ano de 2001, o “Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel na Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults” (NCEP – ATP III)⁴, definiu critérios clínicos e laboratoriais para o diagnóstico da SM no adulto, caracterizando-a quando houvesse a combinação de três ou mais dos seguintes componentes: obesidade abdominal,

hiperglicemia, hipertrigliceridemia, baixo HDL-Colesterol e pressão arterial aumentada.

Já no ano de 2005, a International Diabetes Federation (IDF)⁵, redefiniu padrões para a caracterização da SM no adulto, incluindo a obesidade central de acordo com o grupo racial do indivíduo em estudo, como indispensável na caracterização da SM e acrescentando dois ou mais componentes já citados pelo NCEP – ATP III⁴.

A SM está sendo bastante estudada em crianças e adolescentes da população geral, mas não há um consenso entre os autores na caracterização da mesma, porém prevalecem os seguintes critérios: a alteração no metabolismo do hidrato de carbono (resistência à insulina), presença de hipertensão, de dislipidemia e de obesidade, sendo esta última central ou generalizada 6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21.

Em pacientes com SN não existem referências até o presente momento que mostrem a prevalência de SM. No presente estudo o objetivo é avaliar a prevalência de SM em crianças e adolescentes com SN córtico-dependente e córtico-resistente.

3.4. MÉTODOS

Sujeito

Este é um estudo transversal e retrospectivo. Foram incluídas todas as crianças e adolescentes que faziam acompanhamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP / FCM, com diagnóstico de Síndrome Nefrótica Córtico-Resistente, ou Córtico-Dependente, segundo seleção pelos critérios de inclusão e de exclusão.

Critérios de inclusão – ter diagnóstico de SN Córtico-Dependente e Córtico-Resistente segundo a definição do ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children)²², de ambos os sexos, de 5 anos a 18 anos de idade, em acompanhamento por pelo menos dois anos, no ambulatório, cujos responsáveis concordaram com o termo de consentimento livre e esclarecido.

Critérios de exclusão – pacientes portadores de hepatopatias e/ou endocrinopatias associadas.

O projeto teve a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas em protocolo N° 124/2006 em 17 de abril de 2006.

Dados obtidos do prontuário

Foram coletados dos prontuários médicos os dados referentes a: tempo de tratamento, idade de início de tratamento, etnia, valores consecutivos do colesterol, triglicérides, HDL, albuminemia, dose de uso de corticóide, referência sobre o uso ou não da ciclosporina e antihipertensivo e etiologia da SN.

Com a obtenção dos dados bioquímicos, calculou-se a média aritmética dos valores da colesterolemia, HDL-Colesterolemia, trigliceridemia e albuminemia, para cada paciente, considerando-se medidas realizadas com intervalo de 6 meses (± 1 mês) durante todo o período de acompanhamento de cada paciente.

A dose de corticóide utilizada para cada paciente durante todo o período de acompanhamento foi obtida pela somatória de todas as doses desde o início do

tratamento até a data atual de entrada no estudo. A seguir determinou-se a média de peso do paciente no mesmo período, para cálculo da dose em mg/Kg. Após isso, este valor foi dividido pelo número de dias equivalentes ao tempo de tratamento com corticóide de cada paciente, sendo a dose de corticóide apresentada em mg/kg/dia ².

O uso da ciclosporina foi considerado presente quando o paciente havia feito uso da medicação de forma contínua por pelo menos dois anos precedentes ao início do presente estudo.

A etiologia da SN englobou as glomerulopatias idiopáticas (primárias) e as secundárias à doenças sistêmicas.

Foram considerados hipertensos os pacientes, que após o diagnóstico de hipertensão arterial pelos critérios do Task Force de 1996, faziam uso de medicamentos para o controle da pressão arterial.

Dados determinados transversalmente, no momento atual

Dados antropométricos

Para avaliar a condição nutricional atual, foram obtidos os dados de peso, estatura. As medidas foram feitas na ausência de edema clínico. As crianças e adolescentes foram classificadas de acordo com o percentil do IMC em eutrófico ($IMC < p85$), sobrepeso ($p85 \leq IMC < p95$) e obeso ($IMC \geq p95$) ²³. Foi obtido o z-score de estatura/idade, para determinar o déficit de crescimento, sendo os pacientes classificados como tendo déficit de estatura quando o z-score fosse $\leq -2,0$.

A circunferência abdominal foi aferida com fita métrica inelástica em centímetros no ponto médio entre a face externa da última costela e a ponta da crista ilíaca. Para obtenção deste ponto o avaliado permaneceu em pé em movimento de expiração com os braços estendidos ao longo do corpo. A classificação desta medida foi feita segundo os autores McCarthy e colaboradores (2001) sendo o valor considerado obesidade abdominal acima do percentil 90 ²⁴.

Na consulta para avaliação antropométrica das crianças e adolescentes foi questionado aos responsáveis sobre a obesidade familiar (paterna e materna).

Avaliações bioquímicas

Após jejum de 12 horas, coletaram-se amostras de sangue para determinação da glicemia e insulinemia, que foram avaliadas no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas – Unicamp.

A glicemia foi analisada pelo método enzimático colorimétrico automatizado. A insulinemia foi analisada por método imunofluorométrico Auto-Delfia. Para as alterações na homeostase da glicose, considerou-se elevado, os valores ≥ 110 mg/dl, conforme as resoluções da Associação Americana de Diabetes (ADA). O grau de resistência à insulina foi avaliado pelo *homeostatic model assessment index (HOMA)*, segundo a equação abaixo, sendo o valor de corte sugestivo de resistência à insulina o índice HOMA acima de 2,5^{25 25}.

$$\text{HOMA} = \frac{\text{insulinemia } (\mu\text{UI/mL}) \times \text{Glicemia (mmol/L)}}{22,5}$$

Definição da Síndrome Metabólica

Para a caracterização da SM foram utilizados 4 diferentes definições publicadas previamente: de Cook et al (2003)⁶; Weiss et al (2004)¹²; Silva et al (2005)¹¹ e Jolliffe et al (2007)⁹. Para todas as definições, a SM é considerada presente quando há de 3 ou mais critérios da lista na tabela 1.

Tabela 1. Variáveis utilizadas para o diagnóstico de síndrome metabólica.

Definição	Componentes da Síndrome Metabólica				
	Obesidade	Pressão Arterial	Triglicérides	HDL- Colesterol	Metabolismo HC
Cook et al (2003)⁶	CA > p90	> p90 para sexo, idade e estatura específica	≥ 110 mg/dL	≤ 40 mg/dL	Glicemia de jejum ≥ 110 mg/dl
Weiss et al (2004)¹²	Z-escore IMC ≥ 2,0 para idade e sexo específico	> p95 para sexo, idade e estatura específica	≥ 110 mg/dL	≤ 40 mg/dL	Índice HOMA > 2,5
Silva et al (2005)¹¹	IMC ≥ p95 para idade e sexo específico	> p90 para sexo, idade e estatura específica	> 130 mg/dL	≤ 35 mg/dL	Índice HOMA > 2,5
Jolliffe et al (2007)⁹	CA Homens > 94 cm Mulheres > 80 cm	PAS > 130 mmHg PAD > 85 mmHg	> p95	Homens < 1,03 mmol/l Mulheres < 1,30 mmol/l	glicemia de jejum ≥ 110 mg/dl

HDL – Colesterol – lipoproteína de alta densidade; HC – Hidrato de carbono; CA – Circunferência abdominal; IMC – Índice de massa corpórea; HOMA – *homeostatic model assessment index*; PAS e PAD – pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente, de acordo com gênero, estatura e idade;

Análise estatística

Foi utilizado o programa SPSS para o arquivo de dados e para análise estatística. Foi utilizado o teste Qui-quadrado para avaliar a distribuição das frequências entre pacientes com e sem diagnóstico de SM. O valor de p considerado foi menor de 0,05.

3.5. RESULTADOS

Foram estudados 21 pacientes, doze do sexo masculino (57,14%) com idade entre 6 e 17 anos (média de $12,38 \pm 3,39$), no período de maio de 2006 a junho de 2007.

Os dados gerais obtidos dos prontuários dos pacientes estão listados na tabela 2. Observou-se que a média de idade inicial do tratamento foi $6,33 \pm 3,86$ anos e a média de tempo de tratamento dos pacientes foi de $6,21 \pm 3,62$ anos. A média e desvio padrão da dose de uso de corticóide foi de $0,54 \pm 0,25$ mg/kg/dia. Treze pacientes (61,9%) fizeram uso de ciclosporina e doze pacientes (57,1%) fizeram uso de medicamentos anti-hipertensivos. Sete pacientes (33,3%) foram classificados como não brancos e três pacientes (14,3%) apresentavam SN secundária a doença sistêmica.

Tabela 2. Apresentação dos dados dos pacientes quanto ao sexo, idade inicial de tratamento, tempo de tratamento, dose de corticóide (mg/kg/dia), uso de ciclosporina, presença de hipertensão, etnia e presença de SN secundária a doença sistêmica.

Pacientes (n)	Sexo	Idade inicial	Tempo tratamento	Dose Cort	CyA	HAS	Etnia	Dç Sistêmica
1	M	4,0	10,0	0,4	Não	sim	Branco	Não
2	F	10,0	7,0	0,5	Não	sim	Branco	Sim
3	M	2,0	12,0	0,8	Sim	não	Branco	Não
4	M	13,0	3,0	0,5	Não	sim	Não branco	Não
5	F	2,0	9,0	0,8	Sim	sim	Branco	Não
6	M	10,0	5,0	0,3	Sim	sim	Branco	Não
7	M	4,0	4,0	0,6	Não	sim	Branco	Não
8	M	10,0	3,0	0,2	Sim	não	Branco	Não
9	M	2,0	3,5	0,9	Sim	sim	Não branco	Não
10	F	10,0	2,0	0,2	Não	sim	Não branco	Não
11	F	12,0	3,0	0,5	Sim	não	Branco	Não
12	F	9,0	3,0	0,4	Não	sim	Não branco	Sim
13	M	7,0	6,0	0,5	Sim	não	Branco	Não
14	F	2,0	14,0	0,7	Sim	não	Branco	Não
15	M	8,0	3,0	0,4	Não	sim	Branco	Sim
16	M	2,0	10,0	0,6	Sim	não	Não branco	Não
17	M	5,0	6,0	0,9	Sim	sim	Branco	Não
18	M	7,0	10,0	0,5	Não	não	Branco	Não
19	F	10,0	2,0	0,1	Sim	não	Não branco	Não
20	F	2,0	10,0	0,5	Sim	não	Não branco	Não
21	F	2,0	5,0	1,0	Sim	sim	Branco	Não
Média±SD		6,3±3,8	6,2±3,6	0,54±0,25				

Cort – corticóide; CyA – ciclosporina; HAS – hipertensão; Dç Sistêmica – Doença sistêmica

A tabela 3 apresenta dados referentes aos pacientes. O estado nutricional destes pacientes, segundo o IMC, teve a seguinte distribuição: cinco de 21 pacientes (23,5%) com obesidade, quatro de 21 pacientes (19,0%) com sobrepeso, dez de 21 pacientes (47,6%) na faixa de eutrofia e dois de 21 pacientes (9,6%) com desnutrição. A circunferência abdominal foi encontrada aumentada em onze pacientes (52,4%). Houve déficit de estatura em nove pacientes (42,9%), considerando-se o valor mais recente do Z-escore de estatura/idade, cuja média e desvio padrão foi de $1,84 \pm 1,66$, negativo.

Em relação à colesterolemia e trigliceridemia, quinze pacientes (71,42%) apresentam valores aumentados em cada parâmetro. Em somente dois pacientes (9,52%) houve diminuição do HDL-Colesterol. A média de albuminemia apresentou-se abaixo do recomendado em sete pacientes (33,33%). A glicemia de jejum estava dentro do padrão normalidade em todos os pacientes, com média e desvio padrão de $76,04 \pm 8,52$ mg%. No entanto quando se obteve o HOMA, três pacientes (18,7%) apresentaram valor acima do recomendado (Tabela 3). Em relação ao antecedente familiar de obesidade encontraram-se sete pacientes (33,3%) que tinham pais obesos.

Tabela 3. Apresentação dos dados de pacientes quanto à média de colesterol, HDL-colesterol, triglicérides, albumina, glicemia, HOMA, circunferência abdominal e índice de massa corpórea.

Pacientes (n)	Média de colesterol	Média HDL	Média TG	Média Albumina	Glicemia	HOMA	CA per > 90	IMC
1	170,0	53,7	83,0	1,7	81,0		> 95	Obeso
2	286,0	51,0	223,0	3,0	74,0	1,61	25 - 50	Eutrófico
3	388,2	89,1	223,8	3,1	77,0	0,94	50 - 75	Eutrófico
4	340,0	52,8	209,0	2,3	88,0	2,07	50 - 75	Eutrófico
5	359,8	52,4	284,8	3,0	72,0	0,76	90 - 95	Eutrófico
6	572,9	72,4	496,4	2,2	61,0	1,58	> 95	Sobrepeso
7	350,7	85,0	120,0	1,6	77,0		> 95	Obeso
8	280,5	58,0	209,1	3,0	92,0	1,26	> 95	Sobrepeso
9	447,8	92,8	234,2	2,0	90,0		75 - 90	Desnutrido
10	321,0	57,0	331,0	2,9	78,0		50	Desnutrido
11	308,4	93,2	99,8	2,5	74,0	1,23	> 95	Sobrepeso
12	174,5	75,8	109,0	3,6	60,0	4,19	> 95	Obeso
13	296,5	51,4	272,2	3,6	82,0	0,50	25 - 50	Eutrófico
14	572,3	38,0	703,9	1,2	69,0	0,34	> 95	Eutrófico
15	149,0	43,5	81,0	2,9	72,0	3,84	> 95	Obeso
16	247,3	50,0	93,3	3,3	80,0	2,52	50 - 75	Eutrófico
17	253,3	65,0	165,3	3,2	83,0	1,16	75 - 90	Eutrófico
18	179,5	55,0	125,7	3,5	74,0	0,36	25 - 50	Eutrófico
19	153,3	70,5	116,0	3,5	66,0	1,90	> 95	Obeso
20	175,9	67,0	83,7	3,8	69,0	0,83	50 - 75	Eutrófico
21	478,3	46,5	119,3	1,5	78,0		> 95	Sobrepeso
Média ±SD	309,7±128,2	62,8±16,5	208,7±153,2	2,7±0,7	76,0± 8,5	1,5±1,1	74,1±13,0	

HDL - Lipoproteína de alta densidade; HOMA - *homeostatic model assessment index*, CA – circunferência abdominal; per - percentil; IMC – Índice de massa corpórea; Obes fam – obesidade familiar

A prevalência de SM segundo Cook e colaboradores (2003)⁶ e Jolliffe e colaboradores (2007)⁹ foi de 23,8% (5 pacientes) e segundo Weiss e colaboradores (2004)¹² e Silva e colaboradores (2005)¹¹ a prevalência foi de 14,28% (3 pacientes) (tabela 4).

Tabela 4. Distribuição da Síndrome Metabólica segundo os seguintes autores Cook e colaboradores (2003), Weiss e colaboradores (2004), Silvia e colaboradores (2005) e Jolliffe e colaboradores (2007).

Pacientes (n)	Cook et al (2003)	Weiss et al (2004)	Silvia et al (2005)	Jolliffe et al (2007)
1	-	-	-	-
2	-	-	-	-
3	-	-	-	-
4	-	-	-	-
5	SM	-	-	SM
6	SM	-	-	SM
7	SM	SM	SM	SM
8	-	-	-	-
9	-	-	-	-
10	-	-	-	-
11	-	-	-	-
12	-	SM	SM	-
13	-	-	-	-
14	SM	-	-	SM
15	-	SM	SM	-
16	-	-	-	-
17	-	-	-	-
18	-	-	-	-
19	-	-	-	-
20	-	-	-	-
21	SM	-	-	SM

SM – Pacientes que foram classificados com síndrome metabólica

Foi estudada a distribuição dos casos de SM para as quatro definições consideradas, em função das seguintes variáveis: tempo de tratamento (maior ou menor de 5 anos); uso ou não de ciclosporina; uso de corticóide (maior ou menor que 0,5mg/kg/dia); presença ou não de doença sistêmica; presença ou não de antecedentes familiares de obesidade; etnia (brancos e não brancos). As seguintes distribuições foram estatisticamente significativas:

- O “uso de ciclosporina” foi associado significativamente ($p=0,042$) com diagnóstico de Síndrome Metabólica segundo os critérios de Weiss e colaboradores (2004)¹² e Silva e colaboradores (2005)¹¹.

- A “presença da doença sistêmica” teve associação significativa ($p=0,041$) com a presença de SM segundo os critérios de Weiss e colaboradores (2004)¹² e Silva e colaboradores (2005)¹¹.

3.6. DISCUSSÃO

O primeiro aspecto que necessita discussão é a escolha das definições de SM. A dificuldade em se definir a SM e vários dos seus parâmetros na infância, tem sido relatada por diversos autores ^{6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21}. A opção pela escolha das definições de Cook et al (2003)⁶, Weiss et al(2004)¹², Silva et al (2005)¹¹ e Jolliffe et al (2007)⁹, foi determinada pela premissa de que, os critérios presentes nas definições deveriam ser abrangentes, focando a maioria dos aspectos mais comumente citados como envolvidos no diagnóstico da SM: metabolismo do hidrato de carbono, dislipidemia (HDL-Colesterol e triglicérides), hipertensão arterial e um parâmetro antropométrico (IMC ou circunferência abdominal) ^{6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21}.

De acordo com os critérios utilizados para o diagnóstico de SM, houve prevalência de SM em 14 a 24% da casuística estudada. Na determinação de possíveis fatores predisponentes ao diagnóstico da SM na presente casuística foram estatisticamente significativo o uso de ciclosporina e a presença de doença sistêmica, que serão discutidos a seguir.

O uso da ciclosporina contribuiu para caracterização da SM na presente casuística. A associação entre o uso da ciclosporina e a incidência de SM está bem embasada na literatura. Considerando-se o mecanismo de ação da ciclosporina promovendo inibição da transcrição do gene da insulina, com diminuição da produção e secreção de insulina, induz-se um estado de resistência à insulina, que freqüentemente está associado com o desencadeamento de diabetes melito (DM) após sua introdução ²⁶. Na literatura referente às complicações de transplantes de órgãos sólidos, onde essa medicação é largamente utilizada, há inúmeras citações do aumento da prevalência de resistência à insulina com o uso da ciclosporina. Inclusive, o risco de resistência à insulina, nessa associação, pode ser potencializada, quando o uso da ciclosporina ocorre em pacientes com níveis previamente elevados de triglicérides ²⁷. Neste aspecto deve-se salientar que este mecanismo pode ter atuado, visto que 10/13 pacientes que utilizaram ciclosporina tinham valores elevados de trigliceridemia.

Por outro lado, a presença de doença sistêmica foi associada ao diagnóstico de SM no presente estudo. Na literatura observa-se que há referência do aumento da prevalência de óbitos por doença cardiovascular, em qualquer faixa etária, quando há associação com doença sistêmica ^{28,29,30}. Em doenças renais, os marcadores inflamatórios estão associados a aumento da prevalência de SM e há uma grande evidência de dados sobre a inflamação e distúrbios metabólicos e morbidade vascular ²⁹.

É relevante se discutir a prevalência elevada de sobrepeso e obesidade neta casuística, incluindo os fatores conhecidos de predisposição ao desenvolvimento da SM.

A freqüência de obesidade e sobrepeso encontrada nos pacientes estudados foi elevada (42,5%). Considerando-se os efeitos farmacológicos dos corticosteróides, como o aumento na síntese de glicogênio hepático por neoglicogênese, ao aumento diferenciado da lipólise e à diminuição da utilização periférica da glicose, poder-se-ia supor que este conjunto de processos levaria ao aumento de peso corporal e à distribuição atípica de gordura corporal, favorecendo o aparecimento de obesidade ^{1,2}.

Na literatura, embora estudos da relação entre uso de corticoterapia e distúrbio de crescimento sejam amplos, o mesmo não ocorre considerando-se o uso da corticoterapia e a incidência de obesidade. Estudo da década de 80, mostraram que cerca de 35 a 43% dos pacientes com síndrome nefrótica apresentavam algum grau de obesidade após tratamento com corticóides ³¹. Em 2004, Foster et al ² observaram que a freqüência de obesidade e sobrepeso em crianças com síndrome nefrótica córtico-sensível foi de 42%

Desta forma, pode-se sugerir que o uso prolongado e a dose da corticoterapia dos pacientes do presente estudo, de 0,5 mg/Kg/dia, foram fatores predisponentes para o desenvolvimento da obesidade, pois a média da dose está muito acima da dose fisiológica de corticóides para essa faixa etária.

Por outro lado, o papel dos corticosteróides especificamente, e das adrenais como um todo com a Síndrome Metabólica está sendo intensa e recentemente estudado, e uma série de dados experimentais e clínicos apontam a

íntima relação entre esta glândula e seus produtos com a gênese da SM. Nesse sentido, Krug & Erhart-Borvstein (2008) ³² demonstraram que na mesma medida em que há um fino mecanismo regulador dos corticoesteróides sob o tecido adiposo e a homeostase energética, há fatores derivados dos adipócitos que modulam a síntese de mineralo e glicocorticosteróides.

Da mesma forma, Sen et al (2008) ³³, estudando 241 crianças e adolescentes obesos, observaram que os níveis de cortisol eram maiores em pacientes com síndrome metabólica do que naqueles sem SM. Nessa mesma linha de idéia, foi demonstrado que a ativação excessiva dos receptores de glicocorticóide induz à obesidade, resistência à insulina e hipertensão ³⁴. Também, em estudo realizado na Polônia, com 96 pacientes e 15 controles, foi relacionado o uso do corticóide exógeno com distúrbio do metabolismo lipídico e do hidrato de carbono, possibilitando uma predisposição ao aparecimento da SM ³⁵.

Não há estudos relacionando prevalência de síndrome metabólica em síndrome nefrótica sendo a prevalência encontrada neste estudo muito próxima com a de casuísticas pediátricas sem doença de base, a não ser pela presença de obesidade. Cook e colaboradores (2003) ⁶ analisando 2430 crianças e adolescentes de 12 – 19 anos, concluiu que em 28,7% dos pacientes obesos estudados havia o diagnóstico de SM. Da mesma forma, Silva e colaboradores (2005) ¹¹ demonstraram que seis por cento da sua amostra apresentava SM, porém esta prevalência subia para 23,4%, quando avaliada em pacientes com obesidade e Weiss e colaboradores (2004) ¹² constataram prevalência de SM em 50% dos pacientes com obesidade. Em conclusão pode-se sugerir que no presente estudo, a prevalência de obesidade contribuiu para a elevada prevalência de SM em crianças e adolescentes com SN córtico-dependente e córtico-resistente.

Embora a pesquisa dos fatores contribuintes tenham indicado as variáveis acima discutidas, há poucos estudos que avaliam as repercussões das próprias anormalidades metabólicas da SN em si, sobre o metabolismo dos hidratos de carbono e possivelmente sobre a prevalência de SM. Relatos com referência de aumento da síntese de glicogênio e de anormalidade nas provas de sobrecarga de

glicose são controversos, pois incluem pacientes com diferentes níveis de função renal ³⁶. No entanto em 1983, Loschiavo et al ³⁷ apresentaram um estudo em 38 pacientes com SN onde os níveis de insulinemia basal eram elevados, mesmo com valores elevados de hormônio de crescimento (GH). Interessante que em 2007, Balamurungan et al ³⁸ demonstraram que pacientes com síndrome nefrótica apresentavam níveis elevados de hemoglobina glicosilada, sugerindo modificações importantes da homeostase do metabolismo energético nessa situação. Deve-se também salientar que nesta casuística, os valores encontrados de HDL-Colesterol tiveram um valor protetor do diagnóstico de SM, visto que somente dois pacientes foram pontuados neste parâmetro.

. Embora a relação entre obesidade, síndrome metabólica e risco de doença arterioesclerótica seja bastante conhecida em adultos ³⁹, o mesmo não é claramente demonstrado na faixa pediátrica. Estudos evolutivos com acompanhamento longo poderão definir se o diagnóstico atual de SM terá o mesmo valor prognóstico do adulto. Até então uma postura de alerta para o risco de SM deve ser especialmente sugerida para crianças e adolescentes com SNCD e SNCR tanto pelos fatores predisponentes da doença de base quanto pela terapêutica a que são submetidos.

Na presente casuística com crianças e adolescentes com SN cortico-dependente e córtico-resistente, após tempo longo de tratamento foi concluído que a prevalência de sobrepeso e obesidade soma 42%. A prevalência da SM variou de 14 a 24% dependendo da definição utilizada e foi significativamente associada à presença de obesidade, ao uso da ciclosporina e à presença de doença sistêmica. Com estes achados a SM se torna mais um importante aspecto a ser considerado no tratamento das crianças com diagnóstico de síndrome nefrótica.

3.7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Donatti TL, Koch VH, Fujimura MD, Yassuhiko O. Growth in steroid-responsive nephrotic syndrome: a study of 85 pediatric patients. *Pediatric nephrol.* 2003; 18:789-95
2. Foster BJ, Shults J, Zemel BS, Leonard MB. Interactions between growth and body composition in children treated with high-dose chronic glucocorticoids. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80:1334-41
3. Andrade OVB, Mello VR, Martini D. Glomerulopatias. In: Toporovski, J, Mello VR, Martini D, Benini V, Andrade OVB. Editor. *Nefrologia Pediátrica*. 2º edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p 145-207.
4. The third report of the national cholesterol education program (NCEP). Expert panel on detection. Evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). *JAMA.* 2001; 16:285(19): 2486-97.
5. The IDF consensus worldwide definition of metabolic syndrome. Available from: <http://www.idf.org>
6. Cook S, Weitzman M, Auiger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157:821-27.
7. Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwin DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents. *Circulation.* 2004; 19:2494-97.
8. Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH. The metabolic syndrome and concentration of C-reactive protein among U.S. youth. *Diabetes care.* 2005; 28(4):878-81.
9. Jolliffe CJ, Jassen I. Development of age-specific adolescents metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation criteria. *Journal of the American college of coardiology.* 2007; 49(8):891-98.

10. Hirschler V, Aranda C, Calcagno ML, Maccalini G, Jadzinsky M. Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? *Arch pediatr adolesc med.* 2005; 159:740-44.
11. Silva RCQ, Miranda WL, Chacra AR, Dib SA. Metabolic syndrome and insulin resistance in normal glucose tolerant Brazilian adolescents with family history of type diabetes 2. *Diabetes care.* 2005; 28(3):716-18.
12. Weiss R, Dziura J, Burgert T, 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.
13. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005; 115(3):290-95.
14. Souza MSF, Leme RB, Franco RR, Romaldini CC, Tumas R, Cardoso AL, et al. Síndrome Metabólica em adolescentes com sobrepeso e obesidade. *Rev Paul Pediatr.* 2007; 25(3): 214-20.
15. Janssen I, Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C, et al. Combined influence of body mass index and waist circumference on coronary artery disease risk factors among children and adolescents. *Pediatrics.* 2005; 115(06): 1623-630
16. Buff CG, Ramos E, Souza FI, Sarni RO. Frequência de síndrome metabólica em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. *Revista Paul Pediatr.* 2007; 25(3):221-6.
17. Csabi G, Török K, Jeges S, Molár D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr.* 2000; 159: 91-94.
18. Maffeis C, Banzato C, Talamini G. Waist-to-height ratio, a useful index to identify high metabolic risk in overweight children. *The Journal of Pediatrics.* 2008: 207-213.
19. Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C, Berenson GS. Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents. *Pediatrics.* 2004; 114: 198-205.

- 20.Chen W, Srinivasan SR, Elkasaby A, Berenson GS. Cardiovascular risk factors clustering features of insulin resistance syndrome (syndrome X) in a biracial (black-white) population of children, adolescents, and young adults. *Americ Journal of Epidemiology*. 1999; 150(7): 667-73.
- 21.Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the inulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child*. 2006; 90:10-14.
- 22.International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13: 159–165
- 23.Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawan LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC growth charts for the United States: methods and development. *Vital health stat*. 2002; 11:1-190.
- 24.McCarthy HD, Jarrett KV, Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0 – 16.9 y. *European journal of clinical nutrition*. 2001; 55:902-07.
- 25.Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index CUT-off values to indentify the metabolic syndrome in children. *J. physiol biochem*. 2005; 61(2): 381-88.
- 26.Petkowska L, Ivanovski N, Dimitrovski C, Serafimoski V. Clinical importance of insulin resistance after renal transplantation in patients on triple immunosuppressive therapy with cyclosporine, corticosteroids and mycophenolat mofetil. *Prilozi*. 2008 29(1): 129-39.
- 27.Giordano M, Colella V, Dammacco A, Torelli C, Grandaliano G, Teutonico A, et al. A study on glucose metabolism a small cohort of children and adolescents with kidney transplantation. *J endogrinol invest*. 2006; 29(4): 330-36.
- 28.Bultink IE, Turkstra F, Diamant M, Dijkans BA, Voskuyl AE. Prevalence of and risk factors for the metabolic syndrome in women with systemic lupus erythematosus. *Clin exp rheumatol*. 2008; 26(1):32-8.

- 29.Sidiropoulos PI, Karvounaris SA, Boumpas DT. Metabolic syndrome in rheumatic disease: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. *Arthritis rev ther.* 2008; 10(3): 207.
- 30.Checchin E, De Marchi S, Panarello G, De Angelis V. Rheological abnormalities of erythrocyte deformability and increased glycosylation of hemoglobin in the nephrotic syndrome. *Am J nephrol.* 1987; 7(1): 18-21.
- 31.Blackburn, GL, Thornton PA. Nutritional assessment of the hospitalized patients. *Med Clin North Am.*1979; 63: 1103-115.
- 32.Krug AW, Erhart-Borvstein M. Adrenocortical dysfunction in obesity and the metabolic syndrome. *Horm metab res;* 2008: 40(8): 515-17.
- 33.Sen Y, Aygun D, Yilmaz E, Ayar A. Children and adolescents with obesity and the metabolic syndrome have high circulating cortisol levels. *Neuro endocrinol lett.* 2008; 29(1) 141-45.
- 34.Lo A. Immunosuppression and metabolic syndrome in renal transplant recipients. *Metab syndr relat disord.* 2004; 2(4): 263-73.
- 35.Jablonska J, Distant effects of steroid therapy in the nephrotic syndrome of childhood. *Ann acad med stetn.* 2004: 50(2): 17-27.
- 36.Veroux M, Corona D, Giuffrida G, Gagliano M, Sorbello M, Virgilio C, et al. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: the role of Immunosuppression. *Transplant proc.* 2008; 40(6): 1885-887.
- 37.Loschiavo C, Lupo A, Valvo E, Tessitore N, Ferrari S, Corgnati A, Maschio G. Carbohydrate metabolism in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *Nephron.* 1983; 33(4): 257-61
- 38.Balamurungan R, Selvaraj N, Bobby Z, Sathiyapriva V. Increased glycated hemoglobin level in non-diabetic nephrotic children is associated with oxidative stress. *Indian J physiol pharmacol.* 2007; 51(2): 153-59.
- 39.Nakazone MA, Pinheiro A, Braille MCVB, Pinhel MAS, Souza GF, Junior SP, et al. Prevalência de síndrome metabólica em indivíduos brasileiros pelo critérios de NCEP-ATP III e IDF. *Rev Assoc Med Bras.* 2007; 53(5):407-13.

4. *ARTIGO 2*

Crescimento e composição corporal em crianças e adolescentes com Síndrome Nefrótica Córtico-Dependente

4.1. RESUMO

Objetivo: avaliar o crescimento e a composição corporal em crianças e adolescentes com síndrome nefrótica córtico-dependente (SNCD).

Métodos: Foram incluídas todas as crianças e adolescentes, de 5 a 18 anos, em acompanhamento por pelo menos dois anos, com diagnóstico de SNCD. Foram coletados dos prontuários médicos os dados referentes a: tempo de tratamento, idade de início de tratamento, valores consecutivos do colesterol, albuminemia, proteinemia total, dose de uso de corticóide e peso e estatura e idade da primeira consulta no ambulatório, para o cálculo do z-escore de estatura/idade. As avaliações antropométricas como: dobra cutânea tricipital e subescapular, índice de massa corpórea, circunferência muscular do braço, circunferência da cintura e z-escore de estatura/idade, foram realizadas durante as consultas de rotina e foram realizadas somente quando se considerou a criança sem edema clinicamente visível. Admitiu-se nível de significância $p < 0,05$.

Resultados: Foram estudados 18 crianças e adolescentes, 11 do sexo masculino (61,1%) com idade entre 6 e 16 anos ($12,22 \pm 2,98$), com tempo médio de tratamento de $6,75 \pm 3,75$ anos. Os valores do z escore inicial foram significativamente maiores que os do final, sendo respectivamente de $-0,69 \pm 0,80$ e de $-2,07 \pm 1,61$ ($p = 0,003$). A evolução individual do z-escore mostrou que houve diminuição em 14 pacientes, com média e desvio padrão de $1,37 \pm 1,55$, negativo e manutenção dos valores em quatro pacientes. Comparando-se vários parâmetros que poderiam ser responsáveis pela diferença de evolução do z-escore, pode-se observar que a proteinúria residual foi significativamente maior e como consequência a medida da circunferência muscular do braço foi significativamente menor nos pacientes com diminuição do z-escore de estatura/idade.

Conclusão: Na casuística estudada, observa-se déficit de estatura na maioria dos pacientes. É sugerido que isto ocorreu pela gravidade do quadro nefrótico, que necessitou de dose elevada e prolongada de corticóide. Foi observado que esta situação foi acompanhada de diminuição da massa magra que pode ser um indicio de comprometimento muscular neste grupo de pacientes.

4.2. ABSTRACT

Objective: to evaluate the growth and body composition in children and adolescents with steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS).

Métodos: all children followed at the Pediatric Nephrology Unit, aged from five to eighteen with SDNS. From the medical records were gotten: age of the start of NS, time of treatment, total doses of steroids (mg/kg and mg/kg/d), weight and stature of the first visit and the values of albuminemia, total proteinemia, total cholesterol, every six months in all time of the follow-up. It was determined the total dose of the use of corticosteroid. The anthropometric evaluations (triceps and subscapular skinfold thickness, body mass index, arm muscle circumference, waist circumference and z-score height / age), were determined when the patients had no clinical edema. Non parametric statistics was used with significance of $p < 0,05$.

Resultados: Eighteen patients, eleven male, aged of $12,22 \pm 2,98$ years old. Initial and final z score height/age were significantly different ($-0,69 \pm 0,80$ and $-2,07 \pm 1,61$ ($p=0,003$)). It was observed that fourteen patients had loss of their z score of height/age and four patients keep their score. The media of the loss of z score was $-1,37 \pm 1,55$. In this group, the value of residual proteinuria was significantly higher and the values of arm muscle circumference were significantly lower than those one that had the growth kept.

Conclusão: In the most of the patients was observed loss of height. It was suggested that the severity of nephritic syndrome was the principal cause for the necessity of high and prolonged dose of corticosteroids. The decrease of the lean mass is a sign of the muscle impairment in this group of patients.

4.3. INTRODUÇÃO

Embora a Síndrome Nefrótica (SN) na infância não tenha incidência elevada ¹, sua prevalência não é desprezível pela frequência com que a doença recidiva em um mesmo paciente.

Dentre as inúmeras repercussões da doença no organismo, o efeito da SN sobre o crescimento é motivo de grandes preocupações e de muitas publicações na literatura médica ^{2,3,4,5,6,7,8}. Sugestões de como diminuir os efeitos maléficos da terapêutica com corticóide e de como prevenir os distúrbios do metabolismo do cálcio e vitamina D ⁹, fatores primordiais associados a déficit de crescimento na SN, tem sido objetivo de inúmeros estudos que visam a manutenção do crescimento na criança com SN ^{2,3,4,5,6,7,8}.

No entanto a maioria dos estudos tem focalizado seus resultados em SN córtico-sensível ^{3,5,6}, havendo dados muitos escassos sobre evolução de crianças e adolescentes com SN córtico-dependente e córtico-resistente ^{4,7,8}. Desta forma, os resultados dos estudos não são uniformes quanto ao déficit de crescimento e aos seus fatores determinantes. Teoricamente, poder-se-ia supor que estes dois últimos grupos de pacientes possam apresentar repercussões diretas e indiretas da SN mais graves que os pacientes córtico-sensíveis, visto terem pior resposta à corticoterapia.

Da mesma forma estudos sobre a composição corporal em SN têm sido realizados principalmente com casuísticas de crianças e adolescentes com SNCS. Nesses estudos pode-se verificar que há uma diminuição da massa magra apendicular após o uso de altas doses de corticóide ⁵.

Este estudo tem como objetivo avaliar o crescimento e a composição corporal em crianças e adolescentes com síndrome nefrótica córtico-dependente (SNCD)

4.4. Métodos

Sujeito

Estudo retrospectivo e transversal. Foram avaliadas todas as crianças e adolescentes que faziam acompanhamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP / FCM, com diagnóstico de Síndrome Nefrótica Córtico-Dependente (SNCD) no período de maio de 2006 a junho de 2007. A definição de córtico dependência em SN seguiu o ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children)¹⁰.

Critério de exclusão – pacientes com SN córtico-sensível e córtico-resistentes; aqueles com idade inferior a 5 anos ou acima de 18 anos; aqueles com menos de dois anos de acompanhamento no serviço; aqueles que não aceitaram participar do estudo; aqueles com hepatopatias, endocrinopatias; aqueles com SN secundária à doenças sistêmicas e aqueles com taxa de filtração glomerular menor que 60 ml/min/1,73 m².

Todos os pacientes foram tratados com prednisona, de acordo com o protocolo aceito na literatura ¹¹. Como terapêutica adicional foi utilizados esquemas individualizados que incluíram ciclofosfamida, ciclosporina A, levamisole ou micofenolato mofetil,

O projeto para esse estudo teve a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas em protocolo N° 124/2006 em 17 de abril de 2006.

Dados obtidos do prontuário

Foram coletados dos prontuários médicos os dados referentes a: tempo de tratamento, idade de início de tratamento, valores consecutivos do colesterol, albuminemia, proteinemia total, dose de uso de corticóide e peso e estatura e idade da primeira consulta no ambulatório, para o cálculo do z-escore de estatura/idade.

A dose de corticóide utilizada para cada paciente durante todo o período de acompanhamento foi obtida pela somatória de todas as doses desde o início do tratamento até a data atual de entrada no estudo (dose total). A seguir determinou-se a média de peso do paciente no mesmo período, para cálculo da dose em mg/Kg. Após isso, este valor foi dividindo pelo número de dias equivalentes ao tempo de tratamento com corticóide, para obter a dose em mg/kg/dia⁵.

Dados determinados transversalmente, no momento atual

Dados antropométricos

As avaliações antropométricas foram realizadas durante as consultas de rotina e foram realizadas somente quando se considerou a criança sem edema clinicamente visível.

Para avaliar a condição nutricional atual, foram obtidos os dados de peso, estatura, dobra cutânea tricipital e subescapular. As crianças e adolescentes foram classificadas de acordo com o percentil do IMC em eutrófico ($IMC < p85$), sobrepeso ($p85 \leq IMC < p95$) e obeso ($IMC \geq p95$)¹². Foi obtido o z-escore de estatura/idade, para determinar o déficit de crescimento, sendo os pacientes classificados como tendo déficit de estatura quando o z-escore fosse $\leq -2,0$ SD, com risco de déficit de estatura de $-2,0$ SD a $-1,0$ SD e sem déficit de estatura $> -1,0$ SD¹³. Utilizou-se para o cálculo da porcentagem de gordura a equação antropométrica da somatória das dobras cutâneas subescapular e tricipital segundo Slaughter et al (1988)¹⁴.

O estadiamento puberal foi avaliado por um único pediatra e classificado de acordo com a presença de caracteres sexuais secundários em ambos os gêneros (M=mamas e G=testículos), como o propostos por Marshall & Tanner¹⁵, para a realização do cálculo da porcentagem de gordura¹⁴.

A circunferência abdominal foi aferida com fita métrica inelástica em centímetros no ponto médio entre a face externa da última costela e a ponta da crista ilíaca. Para obtenção deste ponto o avaliado permaneceu em pé em movimento de expiração com os braços estendidos ao longo do corpo. A

classificação desta medida será feita segundo os autores McCarthy et al (2001) ¹⁶ sendo o valor considerado obesidade abdominal acima do percentil 90.

A circunferência muscular do braço (CMB) foi utilizada para avaliar a reserva de tecido muscular, e foi obtida a partir dos valores da circunferência muscular do braço e da dobra cutânea tricipital. O cálculo de porcentagem de adequação de CMB foi realizado para classificar o estado nutricional dos pacientes ¹⁷.

Avaliação urinária

Coletou-se uma amostra da urina para a determinação da razão proteína/creatinina, que foi avaliada no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas – Unicamp.

Análise estatística

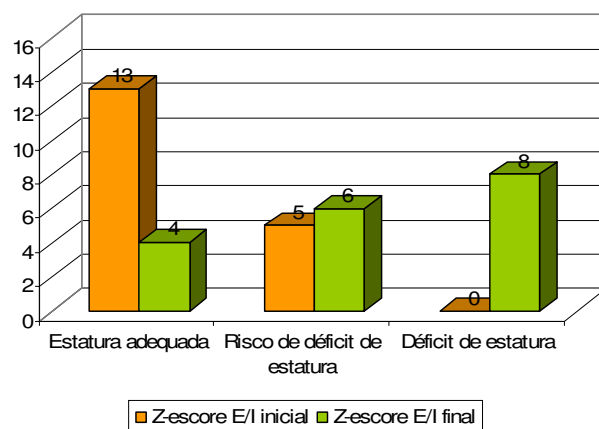
Foi utilizado o programa SPSS com os seguintes testes: a prova U de Mann-Whitney para comparações entre grupos. Teste Wilcoxon para comparações ao longo do tempo e o Teste Qui-Quadrado para avaliação da distribuição de frequência.

O valor de p considerado foi menor ou igual a 0,05.

4.5. RESULTADOS

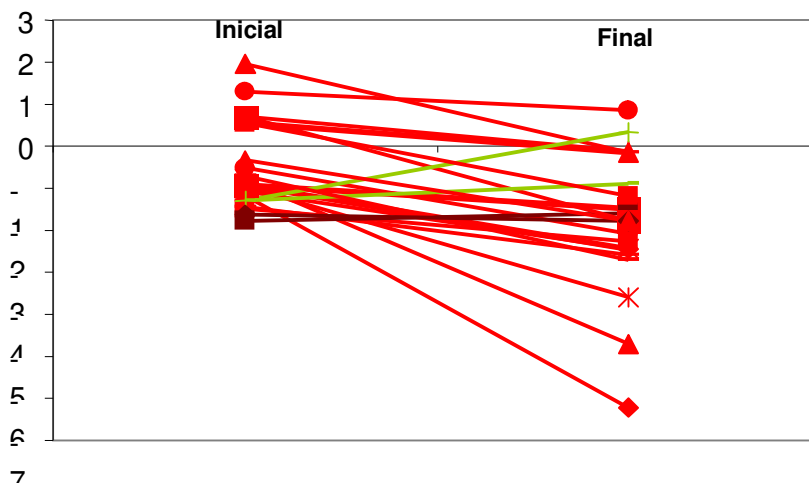
Foram estudados 18 crianças e adolescentes, 11 do sexo masculino (61,1%) com idade entre 6 e 16 anos ($12,22 \pm 2,98$), com tempo médio de tratamento de $6,75 \pm 3,75$ anos. A distribuição dos pacientes de acordo com os valores iniciais e finais do z escore estatura/idade são mostrados na figura 1.

Figura 1. Distribuição da casuística por diagnóstico de déficit de estatura, segundo Z-escore de Estatura/Idade



Os valores do z escore inicial foram significativamente maiores que os do final, sendo respectivamente de $-0,69 \pm 0,80$ e de $-2,07 \pm 1,61$ ($p=0,003$). Houve déficit de estatura em oito pacientes considerando-se o valor mais recente do Z-escore de estatura/idade. A evolução individual do valor do z escore é mostrada na figura a seguir, onde se observa que 14 pacientes tiveram diminuição dos valores, sendo o valor médio de perda de $-1,37 \pm 1,55$.

Figura 2. Valores iniciais e finais do z escore da estatura/idade de pacientes com síndrome nefrótica cortico-dependente e cortico-resistente



Dentro do grupo dos 14 pacientes com piora do z-escore de estatura/idade, havia sete de cada gênero, sendo que quatro tinham atingido a estatura final.

Comparando-se vários parâmetros que poderiam ser responsáveis pela diferença de evolução do z escore, pode-se observar que o grupo com diminuição dos valores apresentou maior dose de uso de corticóide, idade mais precoce de início da SN, menor valor médio da albuminemia e da proteinemia total e valores maiores da colesterolemia e do tempo de tratamento, mas com diferenças estatisticamente não significativas (Tabela 1). No entanto a proteinúria residual foi significativamente menor nos pacientes com manutenção do z escore (Tabela 1).

Tabela 1. Comparação de dose de corticóide, idade de início da SN, média de albuminemia, média da colesterolemia, média da proteinemia total, tempo de tratamento e proteinúria atual, nos grupos com diminuição do z-escore de estatura/idade com o grupo de manutenção do z-escore de estatura/idade

	Diminuição do z escore (n=14)	Manutenção do z escore (n=4)	p
Dose de corticóide (mg/kg/dia)	0,57±0,28	0,51± 0,25	0,79
Dose total de Corticóide (mg/kg)	1567,20±298,57	936,52±393,74	0,32
Idade início da SN	5,5 ± 4,0	7,2± 4,5	0,44
Média albuminemia	2,52 ± 0,85	3,12 ± 0,43	0,19
Média da colesterolemia	352,73 ± 147,27	240,04 ± 42,61	0,07
Média da proteinemia total	5,12 ± 0,97	6,00 ± 0,98	0,13
Tempo de tratamento (anos)	6,89 ± 4,00	5,25 ± 2,95	0,44
Proteinúria atual (Razão Prot/Crea)	6,56 ± 6,05	0,33 ± 0,27	0,01

Razão Prot/Crea = Razão proteína/creatinina

Comparando-se os parâmetros antropométricos nos dois grupos, pode-se observar que há diminuição estatisticamente significativa nos valores de adequação da circunferência muscular do braço no grupo com diminuição do z-escore de estatura/idade. Outros parâmetros antropométricos não tiveram diferença com significância.

Tabela 2. Comparação dos dados antropométricos: adequação da circunferência muscular do braço, adequação de tríceps, índice de massa corpórea, porcentagem de gordura e circunferência abdominal, nos grupos com diminuição do z-escore de estatura/idade com o grupo de manutenção do z-escore de estatura/idade (tabela 2)

	Diminuição do z escore (n=14)	Manutenção do z escore (n=4)	p
Adequação de CMB	87,55 ± 15,47	106,18 ± 7,57	0,005
Adequação de tríceps	130,37 ± 77,17	120,09 ± 48,96	0,959
IMC	20,14 ± 4,33	23,99 ± 7,02	0,327
Porcentagem de gordura	20,57 ± 10,88	23,92 ± 14,56	0,721
Circunferência abdominal	71,24 ± 11,29	76,62 ± 15,91	0,645
Obesidade (S/N)	3/11	0/4	0,446

CMB – circunferência muscular braço; IMC – Índice de Massa Corpórea

4.6. DISCUSSÃO

Foi observado nesta casuística de crianças e adolescentes com SNCD, com tempo longo de tratamento, que houve déficit importante de crescimento na maioria dos pacientes.

Há poucos relatos na literatura a respeito do crescimento em SNCD: Rees et al (1988) ⁶, em casuística semelhante, concluíram que houve piora significativa do escore de desvio padrão para estatura tanto em relação ao tempo de tratamento como em função da idade do paciente, mais intensa no sexo masculino. A perda de desvio padrão foi de -0,47, com variação de -0,84 a -0,11. Os valores absolutos de z-escore para cada paciente não foram apresentados no estudo, mas das figuras que constam no artigo, pode-se observar que no sexo masculino, o valor médio do z-escore de estatura/idade para maiores de 12 anos foi de 0,70, negativo. Foi também demonstrado neste estudo que havia bloqueio na liberação do hormônio de crescimento (GH) e retardo no início da puberdade. As doses cumulativas de corticóide não foram determinadas no estudo, nem os valores da albuminemia ou da proteinúria residual para que fosse possível a comparação desses resultados, mais favoráveis em relação à perda de z-escore de estatura/idade, com os do presente estudo.

Por outro lado, no estudo de Donatti et al (2003) ³, também pode ser distinguido um grupo com diagnóstico final de SNCD (n=13). Neste grupo houve seis pacientes que evoluíram com ganho e sete pacientes que tiveram perda do escore de estatura. Não foi possível identificar as doses cumulativas individuais de corticoterapia, mas no grupo de pacientes com melhora da estatura a dose média cumulativa de corticóide foi de 980 mg/kg e para o grupo com retardo de crescimento foi de 1384 mg/kg, sendo que três dos sete usaram média de 2100 mg/kg. No presente estudo, a dose cumulativa dos pacientes com manutenção da estatura é muito semelhante a do subgrupo correspondente do estudo anteriormente citado (936,5 mg/kg) e a dose média dos paciente com déficit de estatura é intermediária (1567,2 mg/kg). Assim os dados do presente estudo, estão de acordo com os de Donatti et al (2003) ³ e reafirmam a importância da dose cumulativa do corticóide na gênese do retardo de crescimento em pacientes com SNCD.

É necessária também a comparação dos resultados do presente estudo com os de Emma et al ⁸, em 2003, onde foram estudadas 56 crianças com SNCD ou recidivante

freqüente, com tempo mínimo de 6 anos de acompanhamento. O regime de tratamento seguiu o esquema clássico de corticoterapia em SN e a perda do escore de estatura foi de $0,49 \pm 0,6$ até a fase puberal e de $0,92 \pm 0,80$ na estatura final dos pacientes. A dose cumulativa de corticóide foi de 1560 ± 720 mg/kg no sexo masculino e de 1310 ± 750 mg/kg no feminino, sendo o único fator de risco para o déficit de crescimento. Comparando-se estes dados com os do presente estudo, observa-se que embora as doses totais de corticóide sejam muito semelhantes, o déficit de estatura foi maior, no presente estudo.

Como justificativa pode-se sugerir que os pacientes de Emma et al tinham melhor resposta à corticoterapia, visto que o número médio de recidivas/ano foi de 1,8, valor que mais indica um caso de recidiva infreqüente do que de córtico-dependência, além do que, mais da metade dos casos (29/56 pacientes) apresentaram remissão permanente. Assim é possível que estes pacientes tenham tido mais tempo fora de corticoterapia e maior oportunidade de terem recuperação parcial do déficit de crescimento.

Por outro lado se compararmos os resultados do estudo de Scharer et al (1999)⁴, com crianças e adolescentes com SNCR, pode-se observar que os valores da proteinemia total e albuminemia do presente estudo (5,31g% e 2,66g% respectivamente) são semelhantes aos dos pacientes do estudo citado (5,35g% e 2,68g% respectivamente). No entanto o déficit de estatura ao final de longo tempo de acompanhamento do citado estudo é muito menor do que o aqui apresentado⁴. No estudo citado os pacientes fizeram uso de corticóide na dose total média de 232 mg/kg e, na avaliação de um subgrupo de 16 pacientes, que não estavam em uso da corticoterapia, foi possível observar uma correlação significativa entre a perda do escore de estatura com valores diminuídos de proteinemia total e albuminemia. No presente estudo não foi observada uma correlação significativa entre os parâmetros protéicos e o retardo de crescimento, embora o grupo com manutenção do crescimento apresente valores médios de albuminemia e proteinemia total maiores do que o grupo com déficit de estatura. Provavelmente o tamanho da casuística poderia justificar em parte esta diferença dos resultados, mas mais provavelmente esse encontro reflete o efeito negativo preponderante sobre o crescimento da corticoterapia prolongada e em dose elevada. Desta forma, “o custo” da melhora da albuminemia e proteinemia pelo uso da corticoterapia deve ser fortemente questionado.

Também foi observado que os pacientes com manutenção do crescimento apresentaram níveis significativamente menores de proteinúria, o que certamente está

associado à menor dose de corticóide, aos valores melhores de colesterol e provavelmente representam casos de SNCD de melhor evolução que o grupo com déficit de estatura. Essa melhor evolução teve reflexo também importante na avaliação do estado nutricional, expressado pela adequação da circunferência muscular do braço que esteve dentro dos padrões de normalidade no grupo dos pacientes com manutenção do crescimento e significativamente diminuída no outro grupo. Esses dados estão de acordo com os apresentados por Foster et al (2004) ⁵, que demonstraram diminuição significativa na massa magra apendicular em crianças tratadas com dose elevada de corticóide em SN.

Dentre os fatores descritos na literatura que relacionam o déficit de crescimento com a SN, o uso da corticoterapia, a hipoalbuminemia e hipoproteïnemia total, os distúrbios no metabolismo de cálcio e vitamina D e diminuição da taxa de filtração glomerular, são considerados os mais importantes. Na SNCD, como não é freqüente a diminuição do ritmo de filtração glomerular e os efeitos sobre o metabolismo de cálcio e vitamina D podem ser suprimidos com uso regular de vitamina D e cálcio, o uso da corticoterapia passa a ser o fator exclusivo do déficit de crescimento neste grupo de pacientes, que tende a ocorrer de forma mais grave que nos pacientes com SNCR. Tendo isto em conta, o benefício da corticoterapia na SNCD para a obtenção da melhora da proteinúria e da hipoalbuminemia deve ser questionado em função dos seus efeitos colaterais irreversíveis sobre o crescimento e composição corporal.

4.7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andrade OVB, Mello VR, Martini D. Glomerulopatias. In: Toporovski, J, Mello VR, Martini D, Benini V, Andrade OVB. Editor. Nefrologia Pediátrica. 2º edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p 145-207.
2. Huang YT, Yang LY. Follow-up of linear growth of body height in children with nephrotic syndrome. J microbial immunol infect. 2006; 39:422-25.
3. Donatti TL, Koch VH, Fujimura MD, Okay Y. Growth in steroid-responsive nephrotic syndrome: a study of 85 pediatric patients. Pediat nephrol. 2003; 18:789-95.
4. Schärer K, Essigmann HC, Schaefer F. Body growth of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. 1999; 13:828-34
5. Foster BJ, Shults J, Zemel BS, Leonard MB. Interactions between growth and body composition in children treated with high-dose chronic glucocorticoids. Am J Clin Nutr. 2004; 80:1334-41
6. Rees L, Greene SA, Adlard P, Jones J, Haycock GB, Rigden SPA, et al. Growth and endocrine function in steroid sensitive nephrotic syndrome. Arch dis childh. 1988; 63:484-90.
7. Lan CN, Arneil GC. Long-term dwarfing effects of corticosteroid treatment for childhood nephrosis. Arch dis childh. 1968; 43:589-94.
8. Emma F, Sesto A, Rizzoni G. Long-term linear growth of children with severe steroid-responsive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2003; 18:783-88.
9. Donatti TL, Koch VH, Fujimura MD, Okay Y. Revisão: crescimento da criança e do adolescente com síndrome nefrótica idiopática. J Brás nefrol. 2001; 23(1):32-9.
10. International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13: 159–165
11. Broyer M, Meyrier A, Niaudet P, Habib R. Minimal changes and focal segmental glomerular sclerosis. In "Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 2a Edition, Oxford Medical Publications, London, 493:537, 1998.
12. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawan LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC growth charts for the United States: methods and development. Vital health stat. 2002; 11:1-190.

13. World health organization. WHO Child growth standards: length/height for age, weight for age, weight for length, weight for height and body mass index for age. Methods and development: WHO (nonserial publication). Geneva, Switzerland: WHO 2006
14. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, et al, Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth, *Human Biology*, 1988, 60(5): 709 - 723.
15. Marshall WA, Tanner JM. Puberty. In: Bavid JA, Dobbing J. Scientific foundations of paediatric. Philadelphia, W.B. Saunders. 1974. p 124-51.
16. McCarthy HD, Jarrett KV, Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0 – 16.9 y. *European journal of clinical nutrition*. 2001; 55:902-07.
17. Frisancho AR, Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Ann. Arbor, Michigan, University of Michigan Press, 1990.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se concluir que crianças e adolescentes com SN córtico-dependente e córtico-resistente, após tempo longo de tratamento apresentam elevada prevalência de sobrepeso e obesidade. A prevalência da SM variou de 14 a 24% dependendo da definição utilizada e foi significativamente associada à presença de obesidade, ao uso da ciclosporina e à presença de doença sistêmica. Com estes achados a SM se torna mais um importante aspecto a ser considerado no tratamento das crianças com diagnóstico de síndrome nefrótica.

Na SNCD, como não é freqüente a diminuição do ritmo de filtração glomerular e os efeitos sobre o metabolismo de cálcio e vitamina D podem ser compensados com o uso regular de vitamina D e cálcio, o uso da corticoterapia passa a ser o fator exclusivo do déficit de crescimento nos pacientes com SNCD. Tendo isto em conta, o benefício da corticoterapia na SNCD para a obtenção da melhora da proteinúria e da hipoalbuminemia deve ser questionado em função dos seus efeitos colaterais irreversíveis sobre o crescimento e comprometimento da massa magra destes pacientes.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bagga A, Matan M, Nephrotic Syndrome in Children, *Indian J Med Res*, 2005, 122: 13 – 28.
2. Kaysen GA, Sain Van MGV, New insights into lipid metabolism in the nephrotic syndrome, *Kidney Int*, 1999, 71: S18 – 21.
3. Eddy AA, Symons JM, Nephrotic syndrome in childhood, *Lancet*, 2003, 362: 629 - 39.
4. Bagga A, Srivastava RN, Nephrotic Syndrome, In: Srivastava RN, Bagga A, editors, *Pediatric Nephrology*, 4^o edição, New Delhi: Jaypee, 2005, p 159 – 200.
5. Hncik, DE, et al, Glomerulonephritis, *N Engl J Med*, 339: 888, 1998.
6. Kirsztanj GM, Pereira AB, Síndrome nefrótica, In: Prado, FC, Ramos J, Valle JR, editors, *Atualização terapêuticas*, 2003, 813 – 821.
7. International Study of Kidney Disease in Children – The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone, *Pediatric*, 1981, 98(4): 561 – 564.
8. Salcedo J, Mohamed A, Latta K, et al, Nephrosis in Childhood, *Pediatr Nephrol*, 1995, 71: 373 – 85.
9. Kelsh R, Sedman A, Nephrotic Syndrome, *Ped in Rev*, 1993; 14(1): 26 – 34.
10. Prates LC, Estudo dos efeitos da puromicina em ratos uninefrectomizados, 2001, tese de mestrado, p139.
11. Querfeld U, Should hyperlipidemia in children with the nephrotic syndrome be treated?, *Pediatr Nephrol*, 1999, 13: 77 – 84.
12. Vaziri ND, Molecular mechanisms of lipid disorders in nephrotic syndrome. [Kidney Int](#). 2003, 63(5):1964-76.
13. Bargmann JM, Management of minimal lesion glomerulonephritis: Evidence-based recommendations, *Kidney Int*, 1999, 70: S26 – 32.
14. Nakazone MA, Pinheiro A, Braile MC, Pinhel MA, de Sousa GF, Pinheiro S Jr, Brandão AC, Toledo JC, Braile DM, Souza DR. Prevalence of metabolic syndrome using NCEP-ATPIII and IDF definitions in Brazilian individuals. [Rev Assoc Med Bras](#). 2007, 53(5):407-13.

15. The third report of the national cholesterol education program (NCEP). Expert panel on detection. Evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). JAMA. 2001; 16:285(19): 2486-97
16. The IDF consensus worldwide definition of metabolic syndrome. Available from: <http://www.idf.org>
17. Clark MK, Dillon JS, Sowers M, Nichols S. Weight, fat mass, and central distribution of fat increase when women use depot-medroxyprogesterone acetate for contraception. Int J Relat Met Disord. 2005; 29(10):1252-8
18. Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH. The metabolic syndrome and concentration of C-reactive protein among U.S. youth. Diabetes care. 2005; 28(4):878-81.
19. Chen W, Srinivasan SR, Elkasaby A, Berenson GS. Cardiovascular risk factors clustering features of insulin resistance syndrome (syndrome X) in a biracial (black-white) population of children, adolescents, and young adults. American Journal of Epidemiology. 1999; 150(7): 667-73.
20. Csabi G, Torok K, Jeges S, et al, Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children, *Eur J Pediatr*, 2000, 159: 91 – 94.
21. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS, Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood. The Bogalusa Heart Study, *Diabetes*, 2002, 51: 204 – 209.
22. Cook S, Weitzman M, Auinger MS, et al, Prevalence of metabolic syndrome phenotypes in adolescents, *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2003, 157: 821 – 827.
23. Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents. *Circulation*. 2004; 19:2494-97.
24. Weiss R, Dziura J, Burgert T, 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.
25. Hirschler V, Aranda C, Calcagno ML, Maccalini G, Jadzinsky M. Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? *Arch pediatr adolesc med*. 2005; 159:740-44.

26. Janssen I, Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, et al, Combined influence of body mass index and waist circumference on coronary artery disease risk factors among children and adolescents, 2005, *Pediatrics*, 115(06): 1623 – 1630.
27. Silva RCQ, Miranda WL, Chacra AR, Dib SA. Metabolic syndrome and insulin resistance in normal glucose tolerant Brazilian adolescents with family history of type diabetes 2. *Diabetes care*. 2005; 28(3):716-18.
28. Yoshinaga M, Tanaka S, Shimago A, Sameshima K, Nishi J, Nomura Y, et al. Metabolic syndrome in overweight and obese Japanese children. *Obes Res*. 2005 ;13(7):1135-40
29. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child*. 2006; 90:10-14.
30. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005; 15(3):290-95.
31. Buff CG, Ramos E, Souza FI, Sarni RO. Frequência de síndrome metabólica em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. *Revista Paul Pediatr*. 2007; 25(3):221-6.
32. Jolliffe CJ, Janssen I. Development of age-specific adolescents metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation criteria. *Journal of the American college of cardiology*. 2007; 49(8):891-98.
33. Maffeis C, Banzato C, Talamini G. Waist-to-height ratio, a useful index to identify high metabolic risk in overweight children. *The Journal of Pediatrics*. 2008: 207-213.
34. Souza MSF, Leme RB, Franco RR, Romaldini CC, Tumas R, Cardoso AL, et al. Síndrome Metabólica em adolescentes com sobrepeso e obesidade. *Rev Paul Pediatr*. 2007; 25(3): 214-20.
35. St-Pierre J, Lemieux I, Miller-Felix I, Prud'homme D, Bergeron J, Gaudet D, Nadeau A, Despres JP, Vohl MC. Visceral obesity and hyperinsulinemia modulate the impact of the microsomal triglyceride transfer protein -493G/T

- polymorphism on plasma lipoprotein levels in men.. *Atherosclerosis*. 2002; 160(2):317-24.
36. Guimarães CB, Guimarães AC. Síndrome metabólica na infância e adolescência. Um fator maior de doenças cardiovasculares. *Ver Baiana de Saúde Pública*. 2006; 2:349-362.
 37. Huang TT, Johnson MS, Goran MI. Development of a prediction equation for insulin sensitivity from anthropometry and fasting insulin in prepubertal and early pubertal children. *Diabetes Care*. 2002; 25(7):1203-10.
 38. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. [Pediatrics](#). 2005;115(4):500-503
 39. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, et al, Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-of values to indentify the metabolic syndrome in children, *J Physiol Biochem*, 2005, 61(2): 381 – 388.
 40. Silva RCQ, Miranda WL, Chacra AR, et al, Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Normal Glucose Tolerant Brazilian Adolescents with family history of type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 2005, 28(3): 716 – 718.
 41. Oliveira CL, Mello MT, Cintra IP, et al, Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência, *Rev Nutrição*, 2004, 17(2): 237 – 245.
 42. Grunfeld B, Balzaret M, Romo M, Gimenez M, Gutman R. Hyperinsulinemia in normotensive offspring of hypertensive parents. [Hypertension](#). 1994;23(1):12-5.
 43. Vitolo MR. Avaliação do estado nutricional na adolescência. In: Vitolo MR. Editor. *Nutrição da gestação à adolescência*. 1º edição. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso Editores; 2003. p 198-215.
 44. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawan LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC growth charts for the United States: methods and development. *Vital health stat*. 2002; 11:1-190.
 45. Katzmarzyk PT, Waist circumference percentiles for Canadian youth 11 – 18y of age, *Eur J Clin Nutr*, 2004, 58:1011 – 1015.

46. Martinez E, Devesa M, Bacallao J, et al Percentiles of the waist-hip ratio in Cuban scholar aged 4,5 to 20,5 years, *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1994, 18: 557 – 560.
47. Zannolli R, Morgese G, Waist percentiles: a simple test for atherogenic disease?, *Acta Paediatr*, 1996, 85: 1368 – 1369.
48. Moreno, LA, Fleta J, Mur L, et al, Waist circumference values in Spanish children: gender related differences, *Eur J Clin Nutr*, 1999, 53: 429 – 433.
49. McCarthy HD, Jarrett KV, Crawley HF, The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0 – 16.9 y, *Eur J Clin Nutr*, 2001, 55: 902 – 907.
50. Fernandez JR, Redden DT, Pietrobelli A, et al, Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American and Mexican-American children and adolescents, *J Pediatr*, 2004, 145: 439 – 444.
51. Das UN, Obesity, metabolic syndrome X and inflammation, *Nutrition*, 2002, 359: 430 – 432.