

Fatores de risco cardiovasculares, metabólicos e inflamatórios e suas relações com obesidade em crianças e adolescentes – fisiopatologia e aspectos clínicos

Cardiovascular, metabolic and inflammatory risk factors and their relationships with obesity in children and adolescents – pathophysiology and clinical aspects

Manoel Soares Pitrez Filho¹, João Carlos Santana², Jorge Antônio Hauschild¹,
Luiz Telmo Romor Vargas¹, Leonardo Araújo Pinto², Jarbas Rodrigues Oliveira³, Neide Maria Bruscato⁴

RESUMO

A incidência de sobrepeso e obesidade está aumentando na população pediátrica, assim como na população adulta. Em paralelo com o crescente problema mundial da obesidade, vários estudos observaram um aumento da prevalência dessa enfermidade em crianças e adolescentes latino-americanas e brasileiras. Existe uma significativa preocupação devido ao fato de a epidemia da obesidade aumentar o risco de morbidade e mortalidade em adultos jovens, especialmente relacionadas com a diabetes, hipertensão arterial e doenças metabólicas e cardiovasculares. O aumento da prevalência da obesidade em crianças e adolescentes e seu alto impacto epidemiológico na saúde humana explica o interesse atual nas possíveis associações entre crescimento no início da vida e o posterior desenvolvimento de obesidade e de enfermidades associadas à obesidade, incluindo a síndrome metabólica. O impacto que a obesidade infantil tem na saúde de um indivíduo a curto e a longo prazos e seu potencial efeito sobre o sistema de saúde no futuro é tão grande que a obesidade na infância se tornou um dos mais discutidos temas em saúde pública nos dias atuais.

O objetivo dessa revisão é discutir a obesidade e sua relação com fatores de risco para o desenvolvimento de enfermidades cardiovasculares e metabólicas na infância e adolescência.

Descritores: Fator de risco cardiovascular, obesidade na criança, sobrepeso.

ABSTRACT

The incidence of overweight and obesity is rising in the pediatric population, just as in the adult population. In parallel with the worldwide growing problem of obesity, several reports have observed an increasing prevalence of obesity in Latin American and Brazilian children and adolescents. There is an important concern that epidemic obesity increases the risk of young adult morbidity and mortality especially related to diabetes, arterial hypertension and metabolic and cardiovascular diseases. The rise in the prevalence in the obesity in the children and adolescents and its high epidemiological impact in human health explain interest currently in the associations between growth in early life and the later development of obesity and obesity-related disease including metabolic syndrome. The impact that childhood obesity has on an individual's health both in the short and long term, and the potential effect on the health care system in the future is so great that it has become one of the most critical public health issues today.

The aim of this review is to discuss obesity and its relationship with risk factors for the development of cardiovascular and metabolic diseases in childhood and adolescence.

Keywords: Cardiovascular risk factor, children obesity, overweight.

1. Mestre. Departamento de Pediatria, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL-PUCRS), Porto Alegre, Brasil.

2. Doutor. Departamento de Pediatria, HSL-PUCRS, Porto Alegre, Brasil.

3. Doutor. Departamento de Biofísica, Instituto de Biociências, PUCRS, Porto Alegre, Brasil.

4. Mestre. Projeto Longevidade de Veranópolis, Veranópolis, Rio Grande do Sul, Brasil.

Como citar este artigo: Pitrez Filho MS, Santana JC, Hauschild JA, Vargas LT, Pinto L, Oliveira JR, Bruscato NM. Fatores de risco cardiovasculares, metabólicos e inflamatórios e suas relações com obesidade em crianças e adolescentes - fisiopatologia e aspectos clínicos. Bol Cient Pediatr. 2012;01(2):47-50.

Artigo submetido em 14.11.12, aceito em 07.12.12.

A prevalência de sobrepeso e obesidade tem aumentado em crianças e adolescentes em todo o mundo, indicando a possibilidade de elevação de doenças crônico-degenerativas e comprometimento da qualidade de vida em populações de adultos e idosos. A grande preocupação dos especialistas é que, entre as condições mórbidas associadas à obesidade, as doenças cardiovasculares, metabólicas e inflamatórias (DCVMI) parecem ser diretamente responsáveis por significativas morbidade e mortalidade em adultos¹⁻⁴.

A obesidade é uma enfermidade inflamatória, crônica, multicausal e resultante da combinação de influências ambientais e predisposição genética. As consequências da obesidade na infância são de grande importância clínica e podem ser observadas precocemente (desordens ortopédicas, hipertensão arterial, dislipidemias e hiperglicemia, além de distúrbios respiratórios e do sono). Por sua vez, diversos estudos têm demonstrado que crianças com obesidade ou sobrepeso são mais predispostas a terem obesidade futura e, por consequência, desenvolverem complicações clínicas, especialmente hipertensão arterial sistêmica, arritmias cardíacas, aterosclerose, infarto do miocárdio, coronariopatias, acidente vascular cerebral, hipercolesterolemia, dislipidemia, diabete, hepatopatia gordurosa não alcoólica (esteatose, esteato-hepatite, fibrose ou cirrose), síndrome metabólica, apneia, dores musculoesqueléticas e distúrbios psicossociais^{3,5-9}.

Fatores genéticos, como hereditariedade e etnia, também têm sua relevância no desenvolvimento de DCVMI. Obesidade, resistência à insulina, doença cardiovascular e diabete comprometem desproporcionalmente mais crianças negras e hispânicas do que caucasóides em todo o mundo. Alguns estudos demonstraram que crianças com sobrepeso, cujos pais haviam tido coronariopatia, apresentaram níveis séricos mais elevados de colesterol total, colesterol LDL (*low-density lipoprotein*) e glicose. Na mesma linha, crianças com um dos pais tendo síndrome metabólica, exibiram maiores índices de obesidade central e resistência à insulina^{10,11}.

As principais fases em que se pode influenciar na evolução da obesidade são justamente infância e adolescência, quando são incorporados hábitos sociais e culturais relacionados com dieta, atividades físicas, sono e consumo de cigarros e álcool. A associação entre dieta inadequada (distúrbios metabólicos, balanço energético positivo e ganho ponderal) e sedentarismo (pouca atividade física e aquisição de alguns hábitos modernos, como a permanência prolongada diante de jogos eletrônicos, televisão, computadores e tablets) tem colaborado para aumentos de peso, de índice

de massa corporal, de cintura abdominal e de depósitos de gordura em órgãos e na circulação. Destacadamente, esses achados clínicos são mais significativos em indivíduos com antecedentes familiares de doença arterial coronariana. Estudos populacionais revelaram que diversos fatores de risco estariam relacionados com a gênese e a evolução das DCVMI, podendo se iniciar no período perinatal, na infância e na adolescência e progredir lentamente até a idade adulta. Contudo, há a necessidade de exposição a um hábito ou comportamento para que sua expressão seja efetiva, ou seja, a influência do meio é importante, nunca determinante¹¹⁻¹⁵.

A presença de dislipidemias em crianças e adolescentes, destacadamente aumento de triglicerídios e diminuição de colesterol HDL (*high-density lipoprotein*), está relacionada com resistência à insulina e, conseqüentemente, com o aumento do depósito hepático de ácidos graxos livres. A elevação dos níveis de colesterol VLDL (*very-low-density lipoprotein*), através da ativação da lipase hepática, diminui a circulação do colesterol HDL, que é considerada uma lipoproteína protetora contra eventos cardiovasculares. Por sua vez, o aumento de colesterol LDL (*low-density lipoprotein*), envolvido na aterogênese, está associado com obesidade abdominal, gordura visceral e resistência à insulina em adultos e crianças^{10,14-17}.

A aterosclerose tem uma evolução lenta, progressiva e silenciosa, com manifestações de sinais e sintomas clínicos típicos somente na idade adulta. Até duas décadas atrás, a aterosclerose era considerada uma consequência inevitável do envelhecimento. Atualmente, pode-se observar que se trata de um processo inflamatório e fibroproliferativo crônico que desencadeia diversos eventos clínicos pela ruptura da placa aterosclerótica. A lesão básica da aterosclerose é o ateroma, uma placa focal elevada, no interior da camada íntima da artéria, contendo um núcleo lipídico e uma placa fibrosa de revestimento. A estria gordurosa juvenil é a lesão aterosclerótica mais precoce, encontrada mesmo em crianças com poucos anos de vida. Curiosamente, essas estrias gordurosas são observadas com frequência semelhante em pessoas de até 20 anos em todos os países em que foram realizados tais estudos, inclusive naqueles em que a prevalência de aterosclerose e de DCVMI eram baixas em adultos^{10,18-21}.

O espessamento da camada íntima de artérias coronárias foi encontrado em autópsias de crianças menores de 1 ano que morreram por diferentes causas, destacadamente naquelas com história familiar de doença coronariana. O surgimento de métodos não invasivos, como o ultrassom,

permitiu avaliar as estruturas vasculares *in vivo*. O espessamento da íntima e da média das carótidas é uma alteração vascular precoce que precede a formação da placa e tem sido utilizado como um marcador subclínico de aterosclerose. A ultrassonografia de alta resolução vem demonstrando a existência de um aumento no espessamento médio-intimal (EMI) das carótidas em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia. Esse aumento estaria correlacionado com a gravidade da aterosclerose coronariana, predizendo eventos cardiovasculares na população adulta. Além do EMI, o endotélio e sua eventual disfunção parecem apresentar importante papel na formação da placa de ateroma e no curso clínico da aterosclerose. O endotélio controlaria o tônus vascular, a coagulação e a resposta inflamatória de tal forma que a sua disfunção poderia representar um evento precoce na aterosclerose, talvez até precedendo as alterações morfológicas na parede dos vasos^{22,23}.

Atualmente, a função endotelial pode ser avaliada pelo teste de reatividade da artéria braquial (*braquial artery reactive test* - BART), permitindo avaliação funcional adequada e não invasiva e através da resposta vascular pós-oclusiva ao óxido nítrico, liberado pelo endotélio na presença de vasodilatação. Embora a presença de disfunção endotelial e o EMI tenham valor prognóstico demonstrado como preditivos independentes de eventos cardiovasculares futuros (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e óbito), o emprego clínico desses métodos como indicadores de possível doença arterial coronariana ainda não está bem definido, especialmente em população pediátrica e de adultos jovens²²⁻²⁴.

Além da avaliação por ultrassom, a medida da obesidade abdominal estaria relacionada com hipertensão arterial e com aumento na incidência de doenças cardiovasculares e na mortalidade. A avaliação do acúmulo de gordura intra-abdominal tem sido implicada como um importante agente etiológico nessas relações. A tomografia computadorizada tem sido destacada como uma excelente técnica para quantificar a gordura intra-abdominal (gordura visceral)²²⁻²⁵.

Existem diversas alterações fisiopatológicas que estão relacionadas com hiperglicemia ou resistência à insulina (secreção insuficiente, defeitos na ação, maior clearance ou combinação de todos esses fatores) e que se configuram como fatores de risco para o desenvolvimento de DCVMI. Assim, com o progressivo crescimento das taxas de obesidade, é obrigatória a identificação precoce de hiperglicemia na infância e na adolescência, mesmo quando assintomática.

A relação entre resistência à insulina e HAS parece estar bem estabelecida, ainda que os mecanismos envolvidos não estejam totalmente elucidados. A insulina se comporta como um vasodilatador endotelial, efeito que pode ser resultante da ação do óxido nítrico, da reabsorção de sódio, do aumento do tônus simpático e da vasodilatação causada pela presença de ácidos graxos. A grande maioria dos estudos tem demonstrado que o conjunto de anormalidades associadas à síndrome metabólica tem um efeito deletério sobre a pressão arterial bem maior do que cada um desses fatores individualmente^{26,27}.

Alguns autores têm demonstrado que, nos pacientes mais obesos, ocorre uma inflamação persistente do tecido adiposo, provavelmente resultante da ativação crônica do sistema imune. Nesse tecido gorduroso, pode se observar aumento da produção e da secreção de diversos mediadores inflamatórios, destacando-se a interleucina-6 (IL-6), a interleucina-18 (IL-18) e o fator de necrose tumoral-alfa (FNT- α). A gordura visceral é a principal fonte de IL-6; ela também é secretada no hipotálamo, desempenhando papel na regulação do apetite e no gasto energético, inibindo a lipoproteína lipase, induzindo a lipólise e aumentando a captação da glicose. Ainda, a IL-6 pode induzir a síntese hepática da proteína C-reativa e aumentar os riscos de complicações cardiovasculares²⁸.

O FNT- α , em conjunto com a produção aumentada de leptina e resistina, parece ter desempenho importante na patogenia da resistência à insulina. Por outro lado, em indivíduos obesos, são diminuídos os níveis plasmáticos de adiponectina, um efector insulino-sensibilizante. Assim, ficam antagonizados importantes efeitos antiateroscleróticos da adiponectina: a gliconeogênese hepática, a oxidação de ácidos graxos no músculo esquelético e a neutralização do FNT- α ²⁸⁻³⁰.

Em termos fisiopatológicos e clínicos deve-se considerar que a obesidade corresponde a uma condição inflamatória subclínica que promove cronicamente a produção de fatores pró-inflamatórios envolvidos na patogênese da resistência à insulina e, conseqüentemente, da síndrome metabólica. A elevação de proteína C-reativa, adipocininas, IL-6, IL-18 e FNT- α , entre outros, tem se mostrado associada com a obesidade, resistência à insulina e dislipidemia na infância e na adolescência. O reconhecimento do papel da inflamação e sua associação com síndrome metabólica é essencial para a percepção de que muitas dessas manifestações clínicas que ocorrem precocemente vão repercutir na vida adulta futura.

Referências

- Gupta N, Goel K, Shah P, Misra A. Childhood obesity in developing countries: epidemiology, determinants, and prevention. *Endocr Rev*. 2012;33:48-70.
- Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010. *JAMA*. 2012;307:483-90.
- Braga-Tavares H, Fonseca H. Prevalence of metabolic syndrome in a Portuguese obese adolescent population according to three different definitions. *Eur J Pediatr*. 2010;169(8):935-40.
- Kolle E, Steene-Johannessen J, Holme I, Andersen LB, Anderssen AS. Secular trends in adiposity in Norwegian 9-year-olds from 1999-2000 to 2005. *BMC Public Health*. 2009;9:389-99.
- Lin WY, Lee LT, Chen CY, et al. Optimal cut-off values for obesity: using simple anthropometric indices to predict cardiovascular risk factors in Taiwan. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:1232-8.
- Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of childhood BMI to adult adiposity: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2005;115:22-7.
- Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med*. 1997;337:869-73.
- Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Interrelationships among childhood BMI, childhood height, and adult obesity: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:10-6.
- Kuk JL, Katzmarzyk PT, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. *Obes Res*. 2006;14:336-41.
- Lee L, Sanders RA. Metabolic syndrome. *Pediatrics Review*. 2012;33:459.
- Weiss R, Dziura J, Burgert T, Tamborlaine WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004;350:2362-74.
- Organização Mundial de Saúde (OMS). Proceeding of global shifts in disease burden: the cardiovascular disease pandemic. PAHO/WHO 1998;20.
- Chaimowicz F. A saúde dos idosos brasileiros às vésperas do século XXI: problemas, projeções e alternativas. *Rev Saúde Pública*. 1997; 31(2):184-200.
- Berenson GS, Srinivasan RS, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med*. 1998;23:1650-56.
- Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med*. 2010;362:485-93.
- Huerta JM, Tormo MJ, Gavrila D, Navarro C. Cardiovascular risk estimated after 13 years of follow-up in a low-incidence Mediterranean region with high-prevalence of cardiovascular risk factors. *BMC Public Health*. 2010;10:640.
- Fernandes RA, Christofaro DGD, Casonatto J, Codogno JS, Rodrigues EQ, Cardoso ML, Kawaguti SS, Zanesco A. Prevalência de dislipidemia em indivíduos fisicamente ativos durante a infância, adolescência e idade adulta. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97:317-23.
- Hong YM. Atherosclerotic Cardiovascular Disease Beginning in Childhood. *Korean Circ J*. 2010;40:1-9.
- Cohen MS. Fetal and childhood onset of adult cardiovascular disease. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51:1697-719.
- Daniels SR. Cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in children and adolescents. *Curr Atheroscler Rep*. 2001;3:479-85.
- Lembo G, Vecchione C, Morisco C, et al. Arterial hypertension and atherosclerosis: their epidemiology and pathophysiology. *Ann Ital Med Int*. 1995;10(suppl):69S-72S.
- Cheung YF, Wong SJ, Ho MH. Relationship between carotid intima-media thickness and arterial stiffness in children after Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2007;92(1):43-7.
- Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*. 2003;290:2277-83.
- Juonala M, Viikari JSA, Laitinen T, et al. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2004;110:2918-23.
- Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood. *JAMA*. 2003;290:2277-83.
- Stabouli S, Kotsis V, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. Adolescent obesity is associated with high ambulatory blood pressure and increased carotid intimal-medial thickness. *J Pediatr*. 2005;147:651-6.
- Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi RAF, Kuller LH, Kalhan SC. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285:E906-E916.
- Cartier A, Lemieux I, Almeras N, Tremblay A, Bergeron J, Despres JP. Visceral obesity and plasma glucose-insulin homeostasis: contributions of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- α in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1931-8.
- Costa JV, Duarte JS. Tecido adiposo e adipocinas. *Acta Méd Port*. 2006;19:251-6.
- Romero CEM, Zanesco A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. *Rev Nutr*. 2006;19(1):85-91.

Correspondência:
João Carlos Santana
 E-mail: jocaped@puccs.br; jocaped@ig.com.br