

DENISE JEANINE BERLINGER SARAIVA

**Correlação de obesidade, pressão arterial e marcadores
inflamatórios em população jovem, portadora
de síndrome de Down**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo, para obtenção do título de
Doutora em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Antonio
Machado César

**São Paulo
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Saraiva, Denise Jeanine Berlinger

Correlação de obesidade, pressão arterial e marcadores inflamatórios em
população jovem, portadora de síndrome de Down / Denise Jeanine Berlinger
Saraiva. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientador: Luiz Antonio Machado César.

Descritores: 1.Síndrome de Down 2.Fatores de risco 3.Obesidade abdominal
4.Inflamação 5.Pressão arterial 6.Adulto 7.Criança

USP/FM/DBD-200/15

*Ao meu marido Francisco,
e a nossos filhos Renata, Marina, Ricardo e Pedro.*

Aos portadores de Síndrome de Down.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Fernanda Marciano Consolim Colombo, *pela sua competência profissional, e incansável ajuda e supervisão em todos os momentos da execução deste trabalho.*

Ao Prof. Dr. Luiz Antonio Machado César, *pelo generoso acolhimento dentro da Pós-Graduação do InCor.*

Ao Prof. Dr. Luiz Aparecido Bortolotto, *pela oportunidade de frequentar a Unidade de Hipertensão durante esse período.*

À Profa. Dra. Ediléia Bagatin, *pela iniciativa e pelo pioneirismo na investigação clínica dos indivíduos portadores de síndrome de Down da APAE São Paulo.*

À Sra. Rejane Augusta de Oliveira Figueiredo, *pela colaboração na análise estatística desta tese.*

Às Sras. Neuza Rodrigues Dini, Juliana Sobrinho e Tatiane Lago, *da Secretaria de Pós-Graduação do InCor, pelo apoio e pela orientação sempre presentes.*

À Sra. Valquíria Dias, *pelo trabalho de revisão e formatação desta publicação.*

À APAE de São Paulo, *pelo apoio institucional.*

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	2
1.1 A epidemiologia e o impacto dos fatores de risco para a doença cardiovascular no Brasil e no mundo	2
1.2 Obesidade e fatores de risco cardiovascular de aparecimento precoce na infância e adolescência	3
1.3 Associação entre obesidade e alterações metabólicas (hiperglicemia e dislipidemias) na infância e adolescência	4
1.4 Obesidade e inflamação na infância e adolescência	4
1.5 Papel da proteína C reativa na inflamação na infância e adolescência	5
1.6 Associação de obesidade e hipertensão arterial.....	6
1.7 A Síndrome de Down	7
2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	11
3 OBJETIVOS	13
3.1 Objetivo geral.....	13
3.2 Objetivos específicos	13
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	15
4.1 Laboratório.....	18
5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	20
6 RESULTADOS	22
6.1 Apresentação geral dos dados	22
6.2 Análise descritiva (n e %) das diversas variáveis, separadas por grupo etário e por gênero	23
6.2.1 Grupo adulto	23
6.2.2 Grupo pediátrico	25
6.3 Comparação das diversas variáveis entre os diferentes grupos de idade	27

6.4 Comparação das diversas variáveis entre os diferentes grupos de idade e gênero	28
6.5 Comparação das diversas variáveis entre os diferentes grupos de IMC	32
6.6 Comportamento de variáveis analisadas em relação à pressão arterial	35
6.7 Comparação das diversas variáveis entre os diferentes grupos de PCR	40
6.8 Análise de correlações.....	43
6.9 Análise de regressão logística	46
7 DISCUSSÃO.....	48
8 CONCLUSÕES.....	57
9 LIMITAÇÕES.....	59
10 ANEXOS.....	61
10.1 Anexo A – Termo de Consentimento Projeto Acne Vulgar	61
10.1 Anexo B - Faixas etárias analisadas	63
10.3 Anexo C - Variáveis alteradas (%) para o grupo adulto, separadas por gênero	64
10.2 Anexo D - Distribuição do índice de massa corporal para indivíduos do grupo adulto	65
10.4 Anexo E - Variáveis alteradas (%) para o grupo pediátrico, separadas por gênero	66
10.5 Anexo F - Comparação das diversas variáveis entre os diferentes grupos de idade	67
10.6 Anexo G - Comparação das diversas variáveis entre os diferentes grupos de idade e gênero	68
10.7 Anexo H - Comparação das diversas variáveis entre os diferentes grupos de IMC	69
10.8 Anexo I - Comparação das diversas variáveis entre os diferentes grupos de PAS.....	70
10.9 Anexo J - Comparação das diversas variáveis entre os diferentes grupos de PAD.....	71
10.10 Anexo K - Comparação das diversas variáveis entre os diferentes grupos de PCR	72
11 REFERÊNCIAS	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Altura
CA	Circunferência abdominal
CoIT	Colesterol total
DCV	Doença cardiovascular
FSH	Hormônio folículo estimulante
G	Glicemia
HDLc	Lipoproteína de alta densidade
HOMA-ir	Índice HOMA
Hsa21	Trissomia do cromossomo 21
Id	Idade
IMC	Índice de massa corpórea
INS	Insulina
LDLc	Lipoproteína de baixa densidade
LH	Hormônio luteinizante
LH / FSH	Relação LH/FSH
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	Peso
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCRs	Proteína C reativa ultra sensível
S-DHEA	Dehidroepiandrosterona (sulfato)
SD	Síndrome de Down
Tgl	Triglicérides
TNF- α	Fator de necrose tumoral
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Medidas antropométricas e laboratoriais em população adulta e pediátrica, portadora de Síndrome de Down.....	22
-----------------	--	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Porcentagem de variáveis alteradas para homens, no grupo adulto.....	24
Gráfico 2	Porcentagem de variáveis alteradas para meninos, no grupo pediátrico.....	26
Gráfico 3	Comparação de valores alterados de HOMA-ir nas duas faixas etárias.....	28
Gráfico 4	Comparação das alterações de PAS entre os diferentes grupos etários.....	29
Gráfico 5	Comparação das alterações de PAD entre os diferentes grupos etários.....	29
Gráfico 6	Comparação das alterações de CA entre os diferentes grupos etários.....	30
Gráfico 7	Comparação das alterações de insulina entre os diferentes grupos etários.....	30
Gráfico 8	Comparação das alterações de HOMA-ir entre os diferentes grupos etários.....	31
Gráfico 9	Comparação das alterações de ColT entre os diferentes grupos etários.....	31
Gráfico 10	Comparação das alterações de LDLc entre os diferentes grupos etários.....	32
Gráfico 11	Comparação de variáveis de PAD entre os diferentes grupos de IMC.....	33
Gráfico 12	Comparação de variáveis de PAS entre os diferentes grupos de IMC.....	33
Gráfico 13	Comparação de variáveis de CA entre os diferentes grupos de IMC.....	34
Gráfico 14	Comparação de variáveis de insulina entre os diferentes grupos de IMC.....	34
Gráfico 15	Comparação de variáveis de HOMA-ir entre os diferentes grupos de IMC.....	35

Gráfico 16	Comparação de variáveis de PAD analisadas em relação à pressão arterial	36
Gráfico 17	Comparação de variáveis de CoIT analisadas em relação à pressão arterial	36
Gráfico 18	Comparação de variáveis de LDLc analisadas em relação à pressão arterial	37
Gráfico 19	Comparação de variáveis de Tgl analisadas em relação à pressão arterial.....	37
Gráfico 20	Resultados totais da comparação do grupo de PAD alterada para o gênero masculino	38
Gráfico 21	Resultados totais da comparação de PAS com grupo de PAD alterada	38
Gráfico 22	Resultados totais da comparação do IMC no grupo de PAD alterada	39
Gráfico 23	Resultados totais da comparação de CoIT com o grupo de PAD alterada	39
Gráfico 24	Resultados totais da comparação de LDLc do grupo de PAD alterada	40
Gráfico 25	Resultados totais da comparação de Tgl do grupo de PAD alterada	40
Gráfico 26	Comparação da variável de CA do grupo de PCRus alterada.....	41
Gráfico 27	Comparação da variável de insulina do grupo de PCRus alterada	41
Gráfico 28	Comparação da variável de CoIT do grupo de PCRus alterada.....	42
Gráfico 29	Comparação da variável de LDLc do grupo de PCRus alterada.....	42
Gráfico 30	Correlação de variáveis de IMC e de PCRas no grupo pediátrico feminino	43
Gráfico 31	Correlação de variáveis de PAS – PAD/IMC e de PAD e IMC para o grupo adulto	44
Gráfico 32	Correlação de variáveis de PAS x IMC no grupo adulto masculino	44

Gráfico 33	Correlação de variáveis de PAD x IMC no grupo adulto masculino	45
Gráfico 34	Correlação de variáveis de PAS x IMC no grupo pediátrico feminino	45

RESUMO

Saraiva DJB. *Correlação de obesidade, pressão arterial e marcadores inflamatórios em população jovem, portadora de síndrome de Down* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

INTRODUÇÃO: A prevalência dos fatores de risco clássicos para a doença cardiovascular (DCV), maior causa de morbimortalidade no Brasil e no mundo, encontra-se razoavelmente estabelecida na população geral. Entretanto, pouco se conhece sobre sua incidência em populações especiais, entre elas, a com síndrome de Down. O objetivo do presente estudo foi avaliar a incidência de fatores de risco para a DCV em indivíduos jovens com trissomia do cromossomo 21. **MÉTODOS:** Estudo transversal que inclui 45 crianças e 44 adultos jovens com síndrome de Down, matriculados em uma instituição de ensino não governamental. Parâmetros antropométricos, como peso, altura e circunferência abdominal (CA), foram avaliados em conjunto com parâmetros clínicos, como pressões sistólica (PAS) e diastólica (PAD). Também foram obtidas de todos os indivíduos, amostras de sangue para dosagens de glicemia, índice HOMA-ir, proteína C reativa de alta sensibilidade (PCRas) e perfil lipídico. Todas as variáveis foram consideradas como fatores de risco cardiovascular. **RESULTADOS:** As alterações encontradas com maior frequência no grupo pediátrico foram o índice de massa corpórea (IMC): 60,0% e as alterações nos níveis de PCRas: 69,4%. Para o grupo adulto, as taxas foram ainda mais elevadas, IMC: 65,9% e PCRas 77,2%. Valores de IMC elevados correlacionaram-se com uma maior prevalência de obesidade central, representada pela CA ($p < 0,001$), PAS ($p < 0,02$), PAD ($p = 0,007$), e níveis elevados de insulina basal ($p = 0,003$) e de HOMA-ir ($p = 0,01$). O achado mais relevante foi uma forte associação com níveis de PCRas alterados, presentes em três quartos (76,8%) dos indivíduos com excesso de peso. **CONCLUSÃO:** Obesidade central e a alta prevalência de fatores de risco para a doença cardiovascular sugerem a necessidade de um maior monitoramento desses parâmetros, em conjunto com alterações de estilo de vida.

Descritores: Síndrome de Down; Fatores de risco; Obesidade abdominal; Inflamação; Pressão arterial; Adulto; Criança.

ABSTRACT

Saraiva DJB. *Correlation of obesity, blood pressure and inflammatory markers in a young Down syndrome population* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015

BACKGROUND: Down syndrome patients are subject to highly deleterious conditions such as obesity and sedentarism. **DESIGN:** Transverse study including 45 children and 44 young adults with Down syndrome from a healthcare center. **METHODS:** Weight, height, waist (WC) and blood pressure [systolic (SBP) and diastolic (DBP)] were recorded according to the international criteria. Blood samples for fasting glucose, insulin, HOMA-ir, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), and lipid profile were obtained of all individuals. **RESULTS:** The most frequently found alterations in the pediatric group were BMI (60.0%) and hsCRP (69.4%). For the adult group, BMI (65.9%) and hsCRP (77.2%) rates were even higher. Body mass index (BMI) elevations from individuals correlated with a higher prevalence of central obesity, represented by WC ($p < 0.001$), SBP ($p < 0.02$), DBP ($p = 0.007$), basal insulin ($p = 0.003$) and HOMA-ir ($p = 0.01$). The major characteristic was the hsCRP elevation, present in three quarters (76.8%) of the individuals with excess weight. **CONCLUSION:** Central obesity and a high frequency of cardiovascular risk markers in individuals with Down syndrome urge to a careful monitoring and better lifestyle habits.

Descriptors: Down syndrome; Risk factors; Obesity, Abdominal; Inflammation; Arterial pressure; Adult; Child.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 A epidemiologia e o impacto dos fatores de risco para a doença cardiovascular no Brasil e no mundo

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morbimortalidade no mundo. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontaram para 58 milhões de mortes por doença cardiovascular no mundo em 2005, das quais 30% foram atribuídas à doença cardiovascular ocidental¹. Analisando individualmente as doenças associadas à mortalidade no mundo, identifica-se que a hipertensão arterial é a entidade de maior prevalência entre todas as causas de morte, seguida pelo sedentarismo, pelo tabagismo, pela elevação das taxas plasmáticas de glicose, pelo excesso de peso e pelas elevações dos níveis de colesterol plasmático. Verifica-se que essas taxas ocorrem, predominantemente, nos países em desenvolvimento econômico². Os chamados fatores de risco tradicionais para a doença cardiovascular, como obesidade, hipertensão, sedentarismo, etc., concorrem, individualmente, como os principais contribuidores da etiologia da doença cardiovascular³. Mais recentemente, outros fatores de risco vem sendo apontados como preditores importantes para DCV, entre eles, destacam-se antecedentes familiares de doença coronária prematura e marcadores inflamatórios. Dentre estes, destaca-se a Proteína C Reativa (PCRas)⁴.

No Brasil, o espectro das causas de morte não difere dos dados da OMS. Dados do Ministério da Saúde (DATASUS) apontam para a DCV como principal causa de morte, em 2011, as doenças do aparelho circulatório foram responsáveis por 32,52% das causas de morte⁵.

Deve ainda ser ressaltado que tanto as organizações governamentais como não governamentais dedicadas ao estudo do assunto indicam como principal atributo para a pandemia da morbimortalidade da DCV no mundo o envelhecimento da população. O aumento de sobrevida, associado à

transição epidemiológica ocorrida nas últimas décadas, reduziu a mortalidade pelas doenças infectocontagiosas e cedeu lugar para as doenças não transmissíveis. Isso aconteceu, particularmente, para as DCV associadas ao envelhecimento da população e às mudanças do estilo de vida. O processo de industrialização trouxe consigo a mudança de hábitos de vida, entre o eles, o sedentarismo e o consumo excessivo de gorduras e calorias, características intrínsecas dos produtos alimentícios industrializados. O resultado do binômio sedentarismo-excesso do consumo de calorias é considerado o mais importante fator de risco associado à obesidade que, juntamente ao sedentarismo, encontra-se entre os cinco principais fatores de risco de acordo com os dados da OMS acima descritos. Dessa forma, espera-se que medidas preventivas de mudança de estilo de vida possam reduzir em 25%, até o ano de 2025, a mortalidade pela DCV⁶.

1.2 Obesidade e fatores de risco cardiovascular de aparecimento precoce na infância e adolescência

O processo conhecido como transição nutricional baseia-se nas grandes alterações do perfil nutricional das populações, secundário tanto a modificações de aumento de aporte dietético como a padrões de gasto energético reduzido⁷. O complexo de fatores econômicos, demográficos, ambientais e culturais a que as populações são submetidas responde pelo grau de alteração⁸. Porém, o grau do impacto dessas modificações e suas repercussões na saúde do indivíduo, em diferentes faixas etárias, ainda não estão bem determinados.

Na população pediátrica, é consenso que a obesidade infantil vem aumentando de forma significativa em vários países do mundo. De acordo com relatos da Organização Mundial da Saúde, a prevalência tem crescido em torno de 10 a 40% nos países europeus nos últimos 10 anos⁹. Nos Estados Unidos, a obesidade infantil triplicou nos últimos trinta anos. Em crianças de 6 a 11 anos, a prevalência passou de 6,5%, em 1980, para 19,6%, em 2008; e nos adolescentes entre 12 e 19 anos aumentou de 5,0%

para 18,1%^{10,11}. O primeiro ano de vida, entre 5 e 6 anos e a adolescência são as faixas etárias nas quais a obesidade ocorre mais frequentemente. A comparação de aumento de peso em adolescentes de 10 a 16 anos em 34 países encontrou prevalências variando de 5,1 a 25,4%¹². Um estudo de brasileiro encontrou uma prevalência de 14,7%, superior às encontradas em 22 dos 34 países do estudo anterior¹³.

1.3 Associação entre obesidade e alterações metabólicas (hiperglicemia e dislipidemias) na infância e adolescência

As conclusões do estudo Bogalusa apontam a obesidade na infância como um fator de pior prognóstico para a doença cardiovascular do adulto¹⁴. No adulto, a obesidade se relaciona a fatores de risco convencionais ou clássicos, representados, principalmente, por alterações vasculares, como a hipertensão arterial sistêmica, e metabólica, como hipercolesterolemia, intolerância à glicose e diabetes mellitus. Apesar das evidências indicarem que a aterosclerose começa durante a infância e progride durante a adolescência, raramente, são observados na população pediátrica eventos cardiovasculares associados à obesidade nessa faixa etária. Entretanto, crianças obesas apresentam maiores níveis de pressão arterial, frequência cardíaca e débito cardíaco comparados a não obesos^{12,14}. Indicadores metabólicos, como lípides séricos, intolerância à glicose e níveis de insulina, elevam-se quando comparados à média.

1.4 Obesidade e inflamação na infância e adolescência

A aterosclerose surge como uma doença subclínica e associa-se a um processo inflamatório crônico, no qual mecanismos imunes interagem com fatores de risco metabólicos desencadeando uma resposta inflamatória crônica da parede vascular, lesando estruturas como o endotélio. Sua

origem é multifatorial e resulta na formação da placa de aterosclerose, com todas as consequências clínicas sobre o aparelho cardiovascular.

Fatores de risco tradicionais para a doença cardiovascular (DCV) do adulto, como hipercolesterolemia, hipertensão arterial, diabetes, e antecedentes familiares positivos para DCV, e fatores mais recentemente identificados como obesidade, sedentarismo e processos inflamatórios crônicos também estão associados à disfunção endotelial, tanto em adultos como em crianças^{15,16}.

Mais recentemente, estudos associaram obesidade à elevação de níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios, como a interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), leptina e proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCRas), fibrinogênio^{17,18,19,20,21}.

1.5 Papel da proteína C reativa na inflamação na infância e adolescência

Na criança, em semelhança ao que ocorre no adulto, os níveis de PCRas se correlacionam significativamente com o índice de massa corpórea (IMC). A correlação de atividade inflamatória subclínica e IMC está presente mesmo em crianças mais jovens. A análise do NHNES de 1999-2000 mostrou que o IMC se correlacionou positivamente com níveis de PCRas nas faixas etárias de 3 a 17 anos. Essa relação foi confirmada no subgrupo de crianças entre 3 e 7 anos. Essa análise também mostrou que crianças e adolescentes que acumulam fatores de risco para doença cardiovascular têm uma probabilidade quatro vezes maior de apresentarem valores altos de PCRas, compatíveis com a presença de um processo inflamatório crônico subclínico²². Os valores de PCRas se correlacionam com o aumento do peso, assim como, outros marcadores inflamatórios²³. É conhecida a associação entre inflamação e disfunção endotelial, com identificação evidente mesmo durante a infância. Valores altos de PCRas associaram-se à redução da dilatação mediada pelo fluxo, inclusive em crianças sem evidências clínicas de DCV²⁴.

1.6 Associação de obesidade e hipertensão arterial

A associação entre obesidade e hipertensão arterial é conhecida desde 1900^{25,26}. Os estudos clássicos de coortes, como o Muscatine²⁷ e o Bogalusa¹⁴, indicam que a obesidade é um importante e independente fator de risco para hipertensão. Mostram que a prevalência da hipertensão dobra em adultos jovens e é, pelo menos, 50% maior nos adultos mais velhos (40 a 64 anos) com excesso de peso quando comparados com indivíduos com peso normal. O estudo de Framingham revela que a elevação de peso associa-se à incidência de hipertensão arterial²⁸. A relação entre peso corporal e pressão arterial é verdadeira também para crianças. Nos EUA, um estudo recente apontou que a obesidade infantil aumenta em quatro vezes o risco de um adulto se tornar hipertenso²⁹.

Há vários mecanismos propostos que ligam a obesidade à hipertensão arterial. Em indivíduos obesos, estudos apontam para a hiperatividade do sistema nervoso simpático como mecanismo-chave da hipertensão arterial. A ativação simpática pode ser desencadeada por mecanismos reflexos, como alterações na regulação dos barorreceptores arteriais desencadeados por fatores metabólicos como resistência à insulina, e pela produção e pelo aumento da secreção de adipocinas pela gordura visceral, com um papel permissivo da ação da leptina e ação antagônica da adiponectina. A hiperatividade crônica do sistema nervoso simpático contribui para uma maior redução da sensibilidade à insulina e cria um círculo vicioso que pode contribuir para o desenvolvimento de hipertensão, síndrome metabólica, e favorecer a doença cardiovascular e renal³⁰. A resistência à insulina, por sua vez, promove a retenção de sódio e água, podendo levar à elevação da pressão arterial. O aumento da volemia, e consequente aumento do débito cardíaco, acaba por resultar num aumento da resistência vascular e diminuição de complacência. Além disso, a estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona induz a uma sensibilidade adrenal alterada para angiotensina II e consequente elevação dos níveis de aldosterona, que se

relacionam a elevações pressóricas, já identificados precocemente em adolescentes obesos³¹.

Entre os vários fatores de risco para a DCV, a elevação da pressão arterial é avaliada de forma diferente nas populações adulta e infantil. No adulto, os valores pressóricos para definir hipertensão foram estabelecidos por associação com prognósticos, ou seja, por associação entre os valores de pressão e as subseqüentes morbidades ou mortalidade cardiovasculares. Na criança, isso é mais difícil porque eventos mórbidos, como o acidente vascular cerebral, o infarto do miocárdio e a insuficiência cardíaca, são raros nessa população. Nas crianças, ao contrário de uma associação com desfechos, a definição de hipertensão é baseada numa curva de distribuição de medidas em crianças normais, de acordo com variações de idade, sexo e altura³². O resultado é expresso em percentis e são arbitrariamente considerados hipertensos, os valores acima do percentil 95. O limite é mais estatístico do que funcional e estabelece como hipertensas as crianças com medidas que se encaixam no percentil 5 superior, ou com valores de pressão sistólica ou diastólica acima dos valores limites para adulto ($\geq 120/\geq 80$ mmHg), independente da idade. Valores entre os percentis 90 e 95 são classificados como pré-hipertensivos e devem ser reavaliados. Valores entre os percentis 95 e 99 indicam necessidade de investigação, e, acima do percentil 99, recomenda-se a introdução de terapêutica. Essa maneira de definir hipertensão não tem uma correlação exata com sequelas de lesão de órgãos-alvo. Não existem estudos longitudinais em crianças, investigando se a normalização da pressão arterial, para valores inferiores ao percentil 95, preveniria ou reverteria lesão de órgãos alvo no decorrer da vida.

1.7 A Síndrome de Down

A síndrome de Down (SD) ou trissomia do 21 (Hsa21) é uma patologia genética decorrente da incapacidade do cromossomo 21 de se dividir

adequadamente durante a meiose. Acredita-se que os múltiplos fenótipos característicos da síndrome derivam da excessiva síntese de derivados metabólicos secundários à superexpressão de genes localizados no cromossomo 21, e de um desequilíbrio da expressão entre genes Hsa21 e não Hsa21.

A trissomia do Hsa21 está associada a algumas características comuns à síndrome, como as alterações craniofaciais, a dificuldade de aprendizado e a hipotonia típica da infância. Além da deficiência mental, 40%-50% das crianças apresentam malformações cardíacas, sendo mais frequentes os defeitos primários do coxim endocárdico. Alterações gastrointestinais estão presentes em 5%, e verifica-se um aumento de 15-20 vezes no risco de mielodisplasias transitórias e de leucemia na infância. Fenótipos com alterações imunológicas, como doença celíaca, hipotireoidismo e diabetes, também são mais prevalentes em pessoas com a síndrome de Down quando comparadas a indivíduos normais.

A elevada expressão de alterações endócrinas inclui o hipotireoidismo e diabetes mellitus³³. O diabetes apresenta uma prevalência maior do que na população geral, tanto como uma patologia autoimune (tipo 1) como secundário à resistência insulínica (tipo 2).

A população portadora de SD, em geral, apresenta um perfil característico de excesso de peso e taxas de obesidade superiores às verificadas em populações adultas saudáveis³⁴. Alterações nutricionais acompanham-se de uma redução do metabolismo basal^{35,36}. Esse grupo está relacionado a hábitos de vida não saudáveis, com estilo de vida sedentário³⁷, dificuldade motora, e baixa capacidade de incorporar hábitos de atividade física sistemática³⁸.

Na década de 80, um estudo realizado sobre o perfil lipídico dos portadores de síndrome de Down mostrou valores de colesterol total, LDLc e triglicérides semelhantes a indivíduos normais³⁹. Entretanto, valores de HDLc foram menores e a relação LDLc/HDLc foi significativamente maior na SD, compatível com achados em populações de alto risco para aterosclerose. Um dado interessante é que, nessa população, não se mostraram dados

relacionando tais achados a um aumento na incidência de doenças cardiovasculares. Em 2005, outro estudo confirmou que os valores de colesterol total e LDLc não diferiram de controles normais. Os valores de triglicérides foram mais altos e os de HDLc foram menores no grupo com SD. Esse estudo, que avaliou um pequeno grupo (n=19) de idosos portadores de SD, apresentou valores altos de PCRas comparados ao grupo normal⁴⁰. Em 2012, um estudo europeu comparou crianças com SD em relação aos seus irmãos e encontrou um perfil lipídico menos favorável nos portadores de SD, independente do grau de peso⁴¹.

Ainda é importante lembrar a evolução de sobrevida da síndrome de Down na linha do tempo; a idade média de óbito em 1900 variava entre 9 e 11 anos, era de 12 anos em 1946, 25 anos em 1983 e 49 anos em 1997. Atualmente, a sobrevida está em torno dos 60 anos. Apesar do expressivo aumento na expectativa de vida, os portadores de SD ainda têm uma mortalidade maior em qualquer idade quando comparados a grupos-controles de mesma idade da população geral ou comparados a indivíduos portadores de outras causas de deficiência intelectual^{42,43,44}.

O conceito de proteção cardiovascular na SD, como uma população portadora de um modelo metabólico livre de ateroma, foi baseado na baixa prevalência de eventos cardiovasculares, porém essa identificação se dá apenas na população essencialmente jovem, considerando as taxas de sobrevida nos últimos vinte e cinco anos. Ainda não se sabe ao certo qual é o real impacto do aumento de prevalência de sobrepeso e obesidade, e de alterações no estilo de vida favorecendo o sedentarismo nesse grupo populacional.

2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A exposição a fatores de risco cardiovasculares cada vez mais precoce nas sociedades modernas tem levado a um impacto desfavorável na saúde cardiovascular. O conceito de que portadores de SD representem um modelo livre de aterogênese tem suporte em estudos observacionais de décadas atrás, quando a expectativa de vida desta população, conforme já citado anteriormente, era modesta. Entretanto, é desconhecido o impacto da presença de fatores de risco cardiovascular em portadores de SD, uma vez que essa população está sofrendo as mesmas influências ambientais registradas globalmente, incluindo precocidade de ganho de peso na faixa etária pediátrica e sedentarismo. Frente ao significativo aumento na expectativa de vida (acima de 55 anos), isso configura uma nova realidade para essa população. A identificação do agrupamento de fatores de risco cardiovascular e o consequente padrão inflamatório associado representam novas variáveis ainda não avaliadas adequadamente em jovens portadores de síndrome de Down.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a presença de fatores de risco cardiovascular e correlacioná-la com o grau de inflamação em uma população jovem portadora de síndrome de Down, com idade entre 10 e 27 anos.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar numa população de portadores de síndrome de Down com idade entre 10 e 27 anos:
- A incidência de fatores de risco para a doença cardiovascular: abaixo relacionados: obesidade (IMC), circunferência abdominal, HAS, colesterol total e frações, triglicérides, glicemia de jejum e proteína C reativa, além de outros marcadores de metabolismo da glicose (insulinemia e HOMA-ir);
- Avaliar o agrupamento de fatores de risco cardiovascular nas faixas etárias adulta e pediátrica;
- Correlacionar os fatores de risco para DCV com as seguintes variáveis: IMC, pressão arterial e PCRas.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de um estudo realizado em duas etapas, com os objetivos de verificar a etiologia e incidência de afecções dermatológicas⁴⁵, e avaliar fatores de risco cardiovascular em indivíduos portadores de síndrome de Down. Nesta etapa, os indivíduos foram avaliados quanto à presença de fatores de risco para a doença cardiovascular, por meio de avaliação antropométrica, pressão arterial e exames laboratoriais, incluindo prova de atividade inflamatória.

Após, os indivíduos foram classificados pelos dados antropométricos obtidos e quantificados quanto ao grau de sobrepeso e obesidade, perfil de alterações da pressão arterial e perfil de alterações metabólicas, por dosagens de glicose, insulina, índice HOMA-ir, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol e VLDL colesterol, e triglicérides. Nesta avaliação, procedeu-se à dosagem e correlação do marcador inflamatório PCRas com o grau de obesidade (IMC) e classificação pressórica.

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da UNIFESP. Todos os representantes legais assinaram o Termo de Consentimento Livre, Esclarecido e Informado (Anexo A).

O tamanho da amostra incluiu 89 indivíduos (49 do gênero masculino e 40 do gênero feminino), com idade média de $18,56 \pm 4$ anos, portadores de SD, que participavam regularmente de atividades na APAE São Paulo (ensino regular e atividades extracurriculares – Programa de Atendimento aos Jovens).

A distribuição étnica do grupo foi predominantemente caucasiana (66,28%) e mista (29,07). As raças afrodescendente (2,32%) e asiáticas (2,33%) foram, similarmente, representadas na amostra.

Todos os indivíduos foram submetidos a exame clínico completo, e avaliados segundo os critérios de peso, pressão arterial e circunferência abdominal. Amostras de sangue foram colhidas para analisar o perfil lipídico,

inflamatório e endócrino. Todos os indivíduos com diagnóstico de hipotireoidismo apresentavam níveis adequados de T4 e TSH (dosados por quimioluminescência e ensaio imunométrico, respectivamente). Análises de testosterona séricas, FSH, DHEA-S, LH, LH/FSH foram realizadas para todos os indivíduos do sexo feminino, como causa de exclusão de outras patologias hormonais causadoras de obesidade.

Indivíduos abaixo de 19 anos foram avaliados de acordo com as diretrizes pediátricas para dados de antropometria, pressão arterial e perfil metabólico.

Todos os dados antropométricos, incluindo altura, peso corporal e circunferência abdominal foram obtidos por pessoal adequadamente treinado, usando os protocolos de avaliação já estabelecidos.

Altura e peso corpóreo foram obtidos com os participantes descalços e usando roupas leves, com o auxílio de balança mecânica da marca Filizola, modelo linha 31. A altura (m) foi medida com o auxílio de estadiômetro fixo, acoplado à parede, e arredondado para 0,5cm mais próximo. O peso corpóreo (kg) foi medido e arredondado para 100g mais próximo. A circunferência abdominal foi medida com auxílio de fita métrica, entre a borda da última costela e o limite superior da crista ilíaca, e arredondado para 0,5cm mais próximo. Todos os parâmetros foram confirmados em duplicidade.

Os valores de corte adotados foram circunferência abdominal menor ou igual a 102cm para os homens e menor ou igual a 88cm para as mulheres, segundo a classificação da ATP III. Para o grupo pediátrico, os valores aceitáveis foram considerados como menor ou igual o percentil 90 para escalas específicas de gênero e idade¹⁴. Para a classificação do peso corpóreo, o excesso de peso foi definido como maior que o percentil 85 de índice de massa corpórea (IMC), específico para idade e gênero, segundo os gráficos de crescimento da Organização Mundial de Saúde de 2006.

Para submeter os valores de pressão arterial a um processo classificatório, foram utilizadas médias de valores pressóricos obtidos em três ocasiões diferentes, por meio de esfigmomanômetros aneroides manuais, da marca Tycos.

Para os adultos, o critério classificatório da pressão arterial seguiu as recomendações do VII JNC (*Joint National Committee*) de 2003. Consideraram-se anormais valores $\geq 120/80$ mmHg. Pré-hipertensão foi definida para valores $\geq 120/80$ mmHg até $139/89$ mmHg. Acima de $140/90$ mmHg os valores foram considerados hipertensivos⁴⁶.

Para o grupo pediátrico, o critério de classificação utilizado seguiu a padronização do *Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents*, publicado em 2004³¹, que normatiza o valor normal de pressão arterial em Pediatria com base em percentis.

Os valores de pressão sistólica e diastólica foram considerados normais quando inferiores ao valor do percentil 90 para idade, sexo e percentil de estatura.

Valores iguais ou superiores ao percentil 90 e inferiores ao percentil 95 para idade, sexo e percentil de estatura, foram classificados como pré-hipertensão. Hipertensão ocorreu quando a PAS ou PAD esteve acima do percentil 95. Valores muito hipertensivos foram considerados quando acima do percentil 99. Assim como para os adultos, valores $\geq 120/80$ mmHg, mesmo abaixo do percentil 95 para idade, sexo e percentil de estatura foram considerados como pré-hipertensão.

Define-se, também, a partir de 2004, como hipertensão “estágio 1”, valores de medida entre o percentil 95 + 5mmHg até o percentil 99 e, como hipertensão “estágio 2”, valores acima do limite superior do “estágio 1”.

4.1 Laboratório

Os exames laboratoriais foram realizados em indivíduos cujos responsáveis não relataram infecção recente ou outra patologia grave. Foi realizado período de jejum entre 12 e 15 horas para coleta de amostras sanguíneas. A função tireoidiana também foi avaliada.

Dosagem de PCRas foi realizada pelo método de imunoturbidimetria (reação de imunoprecipitação com quantificação da diminuição de luz que consegue atravessar uma solução na presença de complexos imunológicos). Valores de referência estabelecidos: < de 0,1mg/dl baixo risco de doença cardiovascular; de 0,1 a 0,3 médio risco e > de 0,3mg/dl alto risco.

Os valores de corte para glicemia de jejum foram 120mg/dL. Hiperinsulinismo foi definido para valores acima de 20U/L. O modelo de resistência insulínica (HOMA-ir) foi calculado de acordo com a fórmula proposta por Levy *et al.*: $HOMA-ir = \text{insulinemia de jejum (mU/L)} \times \text{glicemia de jejum (mmol/L)} / 22,5$. Valores superiores a 2,5 foram definidos como alterados para o grupo adulto. Para o grupo pediátrico, foram considerados alterados os valores acima de 3,16⁴⁷.

Concentrações sanguíneas de colesterol total (CoIT), lipoproteínas de baixa densidade (LDLc) lipoproteínas de alta densidade (HDLc) e triglicérides (Tgl) foram medidas de acordo com o *Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents of the National Heart Lung and Blood Institute – 2011*. Valores de corte para concentrações plasmáticas foram 200mg/dL (CoIT), 130mg/dL (LDLc), 40mg/dL (HDLc), e 150mg/dL (Tgl).

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram descritos por meio de número e porcentagem para as variáveis qualitativas, e como médias e desvio padrão, para as variáveis quantitativas. Foi estimada a prevalência dos fatores de risco cardiovascular em portadores de Síndrome de Down atendidos na APAE de São Paulo de acordo com sexo e faixa etária.

A investigação da relação entre a associação de variáveis estudadas foi avaliada pelo Teste Qui-Quadrado. A força da associação entre essas variáveis foi avaliada com o cálculo do *odds ratio* e seu respectivo intervalo de confiança (95%).

Em toda análise estatística, foram considerados como estatisticamente significantes os resultados que apresentarem valor de p inferior a 5% ($p < 0,05$).

Para avaliar o grau de relação linear entre duas variáveis quantitativas, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson.

Com o intuito de verificar a interferência conjunta das diversas variáveis do estudo em relação à variável de interesse, foi utilizada a análise de Regressão Logística, pelo método *StepwiseForward*.

6 RESULTADOS

6 RESULTADOS

6.1 Apresentação geral dos dados

Os resultados do presente trabalho foram compilados a partir de parâmetros antropométricos: idade (Id), peso (P), altura (A), índice de massa corpórea (IMC), circunferência abdominal (CA), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), e parâmetros laboratoriais: glicemia de jejum, insulina basal, índice HOMA-ir, perfil lipídico: colesterol total, LDL-c, HDL-c, VLDL-c, triglicérides e atividade inflamatória (PCRas).

A tabela abaixo mostra valores médios dos parâmetros antropométricos e laboratoriais, separados por idade e gênero (Tabela 1).

Tabela 1 - Medidas antropométricas e laboratoriais em população adulta e pediátrica, portadora de Síndrome de Down

Sexo	grupo adulto (n=44) (> 19 anos)		grupo pediátrico (n=45) (≤ 19 anos)	
	masculino n = 22	feminino n = 23	masculino n = 27	feminino n = 17
N				
Idade, (anos)	14.0 ± 2.27	15.4 ± 2.08	23.2 ± 2.62	22.1 ± 2.29
Peso médio, (kg)	53.53 ± 15.16	51.88 ± 13.63	64.64 ± 12.43	60.03 ± 13.66
Altura média, (m)	1.48 ± 0.11	1.4 ± 0,06	1.54 ± 0,06	1.45 ± 0.05
Índice de massa corpórea, (kg/m ²)	24.25 ± 5.75	26.39 ± 6.09	27.29 ± 5.06	28.17 ± 5.49
Circunferência abdominal (cm)	80.48 ± 14.27	81.07 ± 22.00	90.93 ± 11.42	90.29 ± 14.20
Pressão arterial sistólica, (mmHg)	112.27 ± 11.52	106.74 ± 11.44	117.41 ± 17.28	102.35 ± 9.03
Pressão arterial diastólica, (mmHg)	74.09 ± 7.34	71.30 ± 7.57	80.19 ± 12.44	72.71 ± 5.60
PCR-us (mg/L)	0.76 ± 2.01	0.43 ± 0.70	0.43 ± 0.64	1.16 ± 1,92
Glicemia de jejum, (mg/dL)	87,80 ± 6.67	87.50 ± 7.44	86.69 ± 7.83	85.29 ± 6.50
Insulina, (uUI/mL)	9.10 ± 5.49	13.91 ± 6.28	10.56 ± 7.01	10.61 ± 4.00
HOMA-ir	1.98 ± 1.25	3.06 ± 1.53	2.33 ± 1.59	2.11 ± 0.94
Colesterol total, (mg/dL)	145.37 ± 23.24	150.36 ± 36.57	174.44 ± 38.28	145.53 ± 23.47
HDL-colesterol, (mg/dL)	41.57 ± 9.10	43.86 ± 8.48	39.89 ± 7.48	46.41 ± 15.42

continua

Sexo	conclusão			
	grupo adulto (n=44) (> 19 anos)		grupo pediátrico (n=45) (≤ 19 anos)	
	masculino	feminino	masculino	feminino
N	n = 22	n = 23	n = 27	n = 17
LDL-colesterol (mg/dL)	83.45 ± 22.28	85.77 ± 32.19	108.98 ± 32.77	80.52 ± 19.31
Triglicérides, (mg/dL)	88.56 ± 59.19	96.05 ± 49.52	127.74 ± 57.16	93.00 ± 32.26
VLDL-colesterol, (mg/dL)	24.89 ± 25.89	18.14 ± 6.86	25.53 ± 11.65	20.01 ± 10.33
Testosterona livre, (nmol/L)		1.41 ± 0.78		1.32 ± 0.76
FSH, (UI/L)		6.38 ± 2.92		6.06 ± 3.14
DHEA-S, (µg/dL)		171.52 ± 87.54		175.27 ± 65.94
LH, (UI/L)		10.73 ± 11.17		6.97 ± 3.86
LH/FSH		1.51 ± 0.90		1.22 ± 0.69

A idade média foi de 22,8 anos para o grupo adulto e de 14,7 anos para o grupo pediátrico. A distribuição de faixas etárias separadas por idade e por gênero encontra-se no Anexo B.

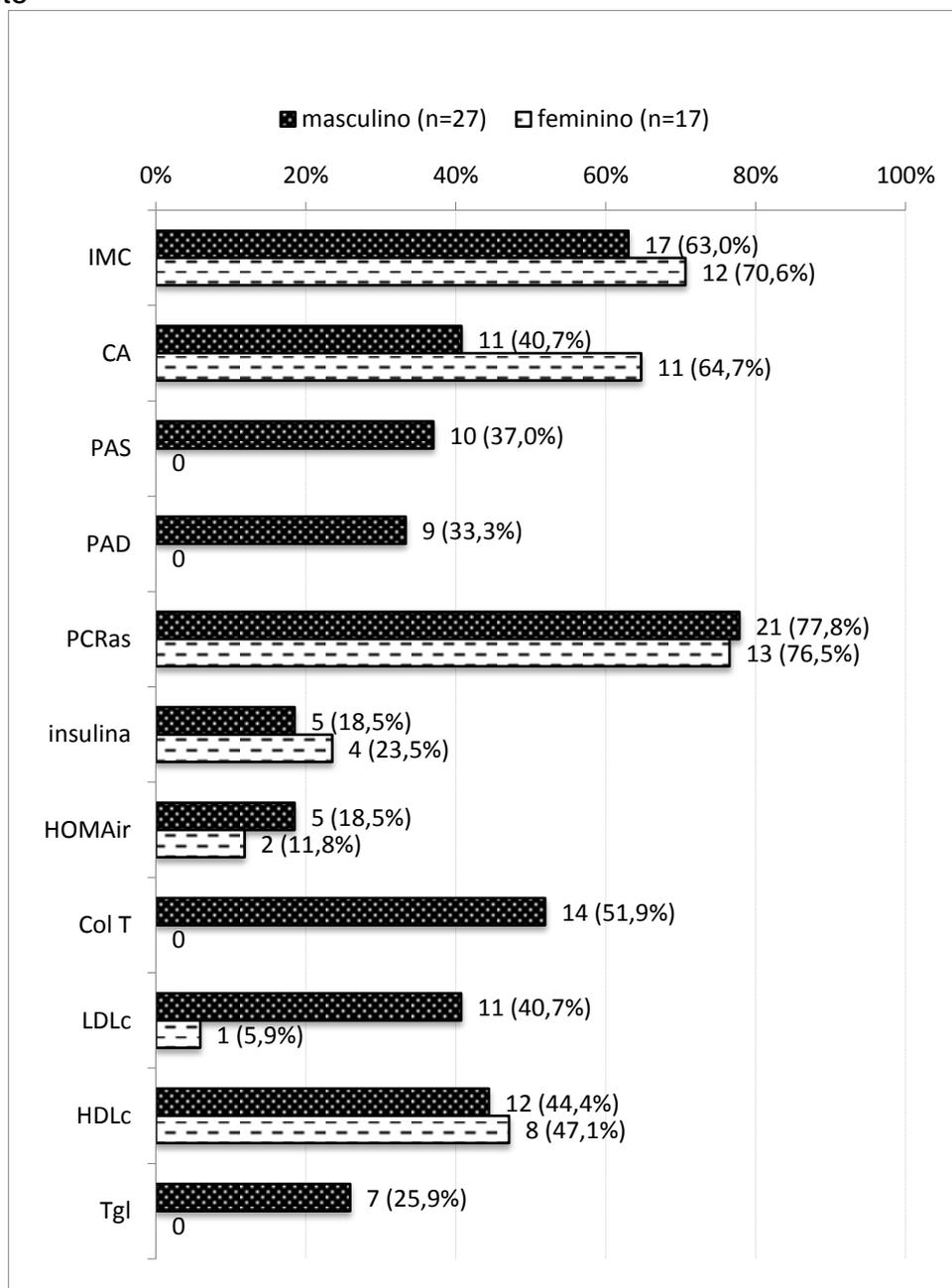
6.2 Análise descritiva (n e %) das diversas variáveis, separadas por grupo etário e por gênero

6.2.1 Grupo adulto

As variáveis que mostraram maior frequência de alterações no grupo adulto, para ambos os sexos, foram o IMC, n=29 (65,9%) e a PCRas, n=34 (77,2%). A única variável que não se mostrou alterada no grupo adulto, considerando ambos os sexos, foi a glicemia de jejum (Gráfico 1).

No grupo adulto (Anexo C), 27 indivíduos foram do sexo masculino, com idade média de 23.2 ± 2.62 anos. Todos, com exceção de um indivíduo, (96%) apresentaram, pelo menos, uma alteração das variáveis estudadas, com variação de 1 a 9 fatores de risco alterados por indivíduo (média: $4,26 \pm 2,78$) (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Porcentagem de variáveis alteradas para homens, no grupo adulto



Dezessete homens (63%) apresentaram alteração de IMC. A distribuição de IMC entre os homens foi: 2 (7%) indivíduos magros, 8 (30%) normais, 7 (26%) com sobrepeso, e 10 (37%) obesos (Anexo D). A circunferência abdominal esteve alterada em 3 (11,10%). A pressão arterial sistólica e diastólica esteve alterada em 10 (37%) e 9 (33,3%) dos homens, respectivamente. Valores de PCRas estiveram alterados em 21 (77,80%),

Insulina 5 (18,50%), HOMA-ir 5 (18,50%), CoIT 14 (51,90%), HDLc 12 (44,40%),LDLc 11 (40,70%), Tgl 7 (25,90%), e VLDL 1 (3,70%).

As mulheres (Anexo D) perfizeram um total de 17 indivíduos, com idade média de $22,1 \pm 2,29$ anos. Destas, todas, com exceção de uma mulher, (94,12%) apresentaram, pelo menos, uma variável alterada. O número de variáveis alteradas por indivíduo variou de 1 a 6 (média $3,00 \pm 1,66$) (Gráfico 1).

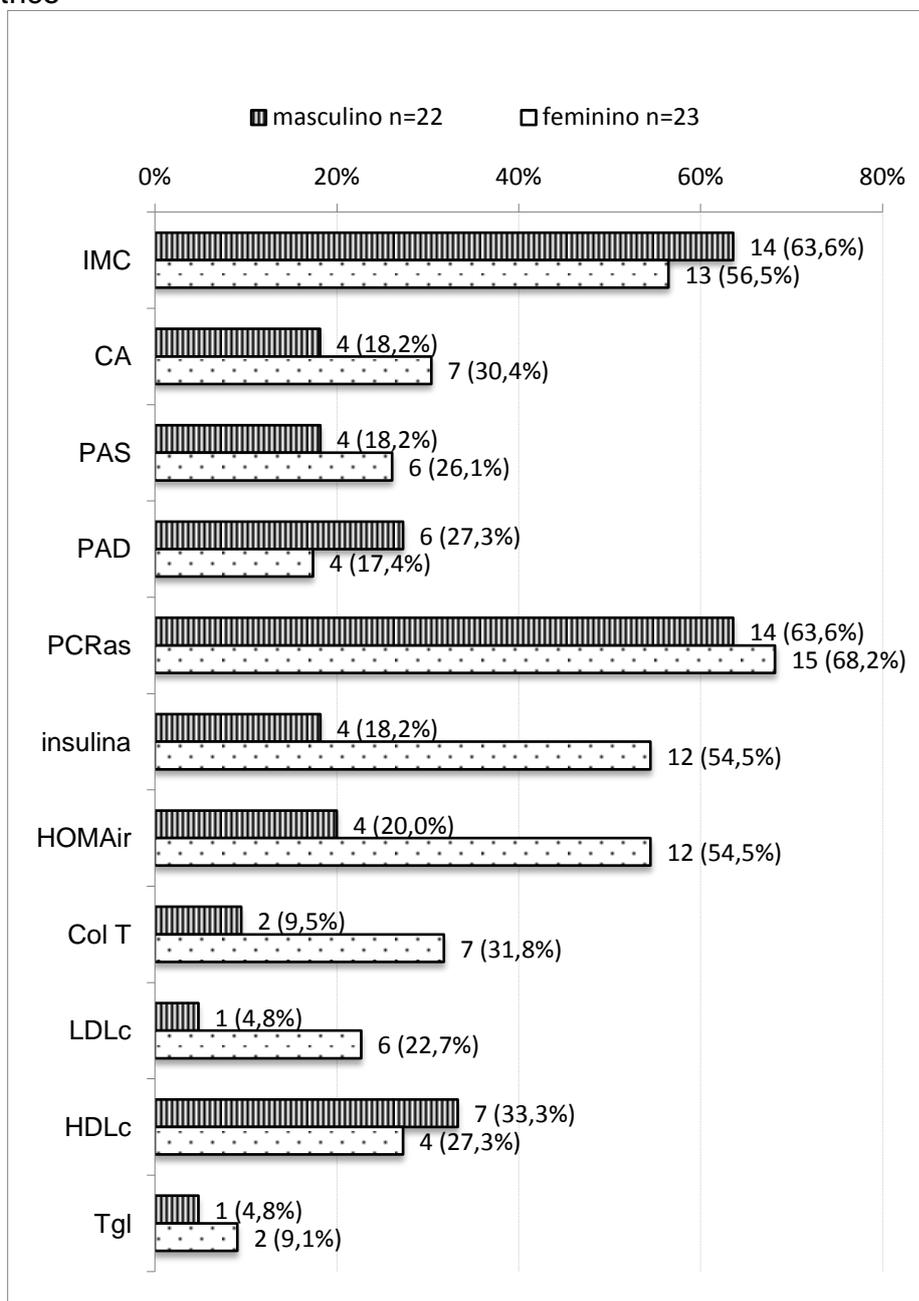
Doze mulheres (70,6%) apresentaram alteração de IMC. A distribuição de IMC entre as mulheres foi: 5 (29%) normais, 1 (6%) com sobrepeso, e 11 (65%) obesas (Anexo D). A circunferência abdominal esteve alterada em 11 (64,7%). A pressão arterial sistólica e diastólica não se mostrou alterada neste grupo. Valores de PCRas estiveram alterados em 13 (76,5%), Insulina 4 (23,5%), HOMA-ir 2 (11,8%), HDLc 8 (47,1%), e LDLc 1 (5,9%). Níveis séricos de glicemia de jejum, colesterol total, triglicérides e VLDL foram todos normais.

6.2.2 Grupo pediátrico

No grupo pediátrico (Anexo E), do total de os 45 indivíduos, 39 apresentavam ao menos uma variável alterada (86,6%). Assim como no grupo adulto, as variáveis que mostraram maior frequência de alterações no grupo pediátrico, para ambos os sexos, foram o IMC, $n=27$ (60,0%) e a PCRas, $n=29$ (69,4%). A única variável que não se mostrou alterada no grupo adulto, considerando ambos os sexos, foi a glicemia de jejum (Gráfico 2).

Os meninos perfizeram um total de 22 indivíduos, com idade média de $14,0 \pm 2,27$ anos. Destes, 19 (86,36%) apresentaram, pelo menos, uma variável alterada. Apenas 3 indivíduos não apresentaram variáveis alteradas. O número de variáveis alteradas por menino variou de zero a 8 (média $2,86 \pm 2,23$) (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Porcentagem de variáveis alteradas para meninos, no grupo pediátrico



Catorze meninos (63,3%) apresentaram alteração de IMC. A distribuição de IMC nesse grupo foi: 8 (36%) normais, 7 (32%) pré-obesos, e 7 (32%) obesos (Anexo D). A circunferência abdominal esteve alterada em 4 (18,2%). A pressão arterial sistólica e diastólica esteve alterada em 4 (18,2%) e 6 (27,3%) meninos, respectivamente. Valores de PCRas estiveram alterados em 14 (63,6%), Insulina 4 (18,2%), HOMA-ir 4 (20%),

CoIT 2 (9,5%), HDLc 7 (33,3%), LDLc 1 (4,8%), Tgl 1 (4,8%), e VLDL 1 (4,5%). Neste grupo, a glicemia também se manteve dentro dos limites da normalidade.

Nesse mesmo grupo (Anexo E), havia um total de 23 meninas, com idade média de $15,4 \pm 2,08$ anos. Destas, 20 (86,96%) apresentaram, pelo menos, uma variável alterada. O número de variáveis alteradas por menina variou de zero a 10 (média $3,87 \pm 3,03$) (Gráfico 2).

Treze meninas (56,5%) apresentaram alteração de IMC. A distribuição de IMC nesse grupo foi: 10 (44%) normais, 4 (17%) pré-obesas, e 9 (39%) obesas (Anexo D). A circunferência abdominal esteve alterada em 7 (30,4%). A pressão arterial sistólica e diastólica esteve alterada em 6 (26,1%) e 4 (17,4%) meninas, respectivamente. Valores de PCRas estiveram alterados em 15 (68,2%), Insulina 12 (54,5%), HOMA-ir 12 (54,5%), CoIT 7 (31,8%), HDLc 6 (27,3%), LDLc 5 (22,7%) e Tgl 2 (9,1%). Neste grupo, a glicemia e o VLDL se mantiveram dentro dos limites da normalidade.

6.3 Comparação das diversas variáveis entre os diferentes grupos de idade

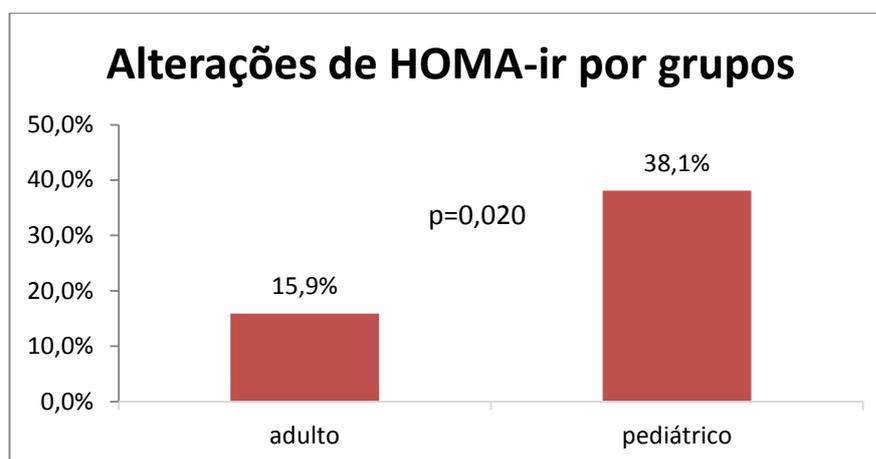
Procurou-se identificar se houve algum grau de associação de variáveis entre os grupos adulto e pediátrico.

A tabela com os resultados totais da comparação encontra-se no Anexo F.

Os resultados mostraram que houve diferença, estatisticamente significativa, entre os grupos ($p < 0,05$) em relação à HOMA-ir, evidenciando que havia um maior percentual de indivíduos com HOMA-ir alterado no grupo pediátrico do que no grupo adulto [16 (38,1%) vs 7 (15,9%)] ($p = 0,020$). O percentual de indivíduos com alteração de IMC, entretanto, foi semelhante nos grupos adulto e pediátrico, bem como, os níveis de glicemia e insulina basal.

O Gráfico 3 abaixo ilustra a comparação de valores alterados de HOMA-ir nas duas faixas etárias:

Gráfico 3 - Comparação de valores alterados de HOMA-ir nas duas faixas etárias



6.4 Comparação das diversas variáveis entre os diferentes grupos de idade e gênero

As variáveis estudadas também foram comparadas para saber se houve associação entre as variáveis e os gêneros, separadamente para grupo adulto e pediátrico.

A tabela com os resultados totais da comparação encontra-se no Anexo G.

Pelos resultados, observou-se que, no grupo adulto, as variáveis PAS, PAD, CA, CoIT e LDLc estiveram significativamente alteradas nos homens em relação às mulheres: PAS [10 (37%) vs 0 (0%)] ($p=0,004$), PAD [9 (33%) vs 0 (0%)] ($p=0,008$), CoIT [14 (51,9%) vs 0 (0%)] ($p<0,001$) e LDLc [11 (40,7%) vs 1 (5,9%)] ($p=0,015$). Entretanto, alterações de CA foram significativamente mais frequentes nas mulheres em relação aos homens [11 (64,7%) vs 3 (11,1%)] ($p<0,001$).

No grupo pediátrico, níveis alterados de Insulina [12 (54,5%) vs 4 (18,2%)] ($p=0,012$) e HOMA-ir [12 (54,5%) vs 4 (20,0%)] ($p=0,021$) foram mais frequentes no grupo de meninas em relação aos meninos.

Os gráficos abaixo ilustram a comparação de variáveis entre os diferentes grupos etários, adulto e pediátrico (Gráficos 4 a 10):

Gráfico 4 - Comparação das alterações de PAS entre os diferentes grupos etários

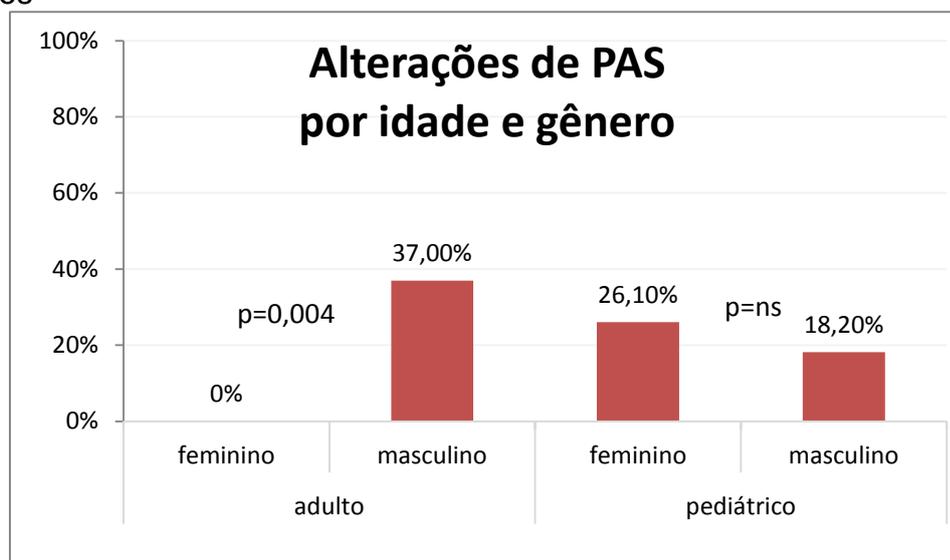


Gráfico 5 - Comparação das alterações de PAD entre os diferentes grupos etários

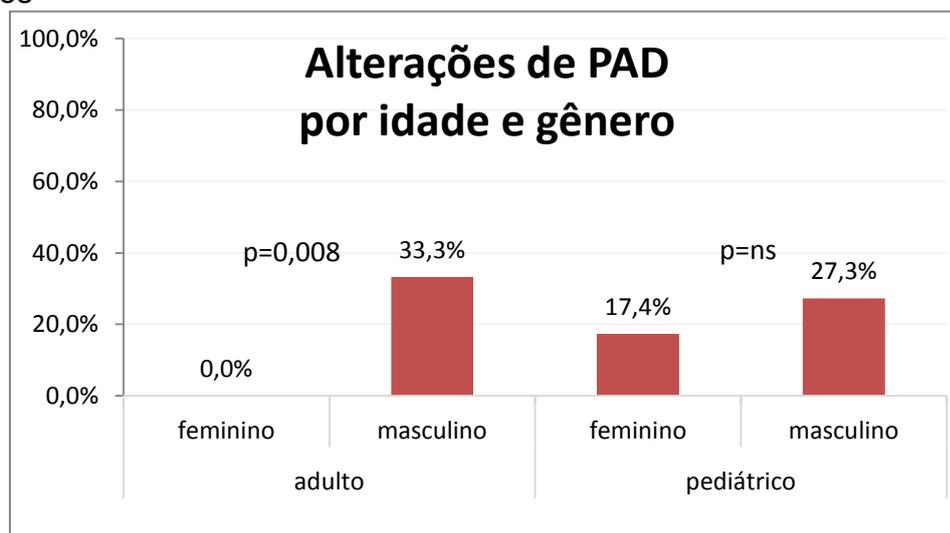


Gráfico 6 - Comparação das alterações de CA entre os diferentes grupos etários

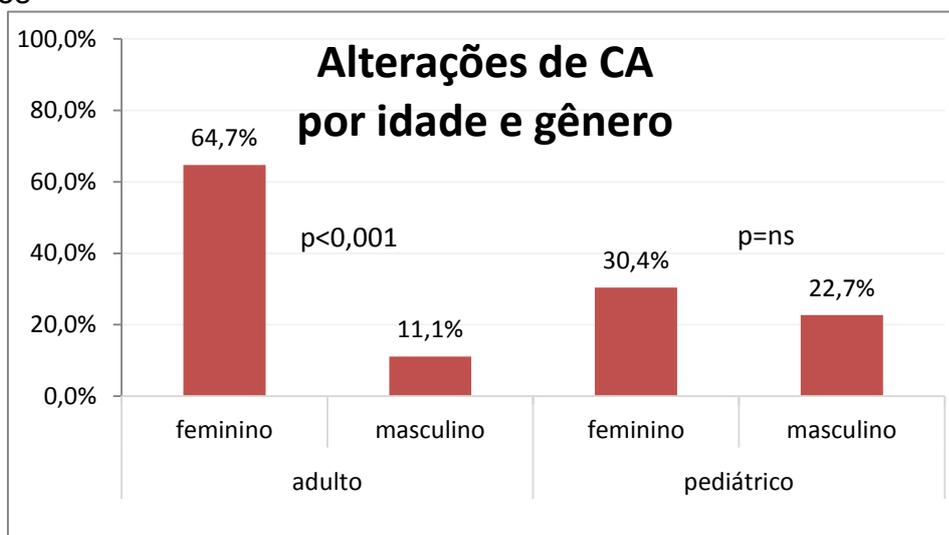


Gráfico 7 - Comparação das alterações de insulina entre os diferentes grupos etários

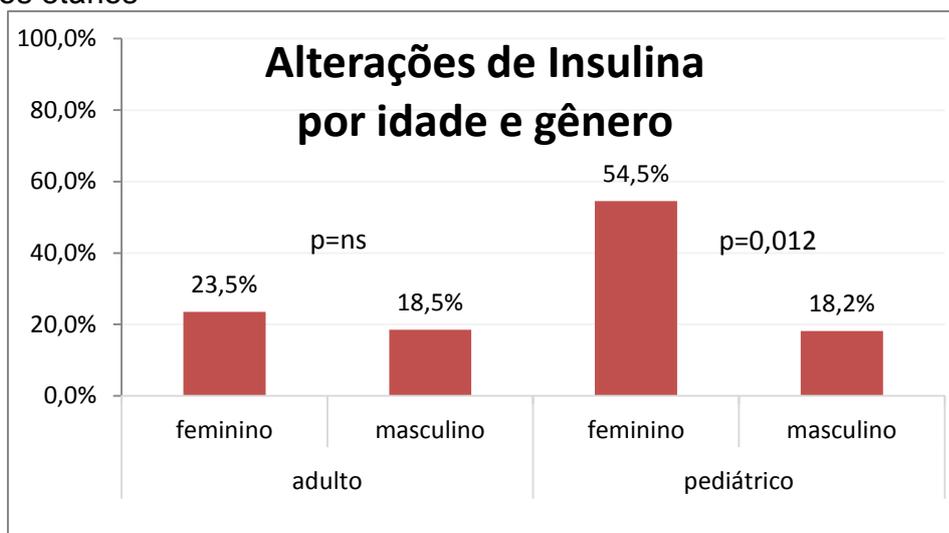


Gráfico 8 - Comparação das alterações de HOMA-ir entre os diferentes grupos etários

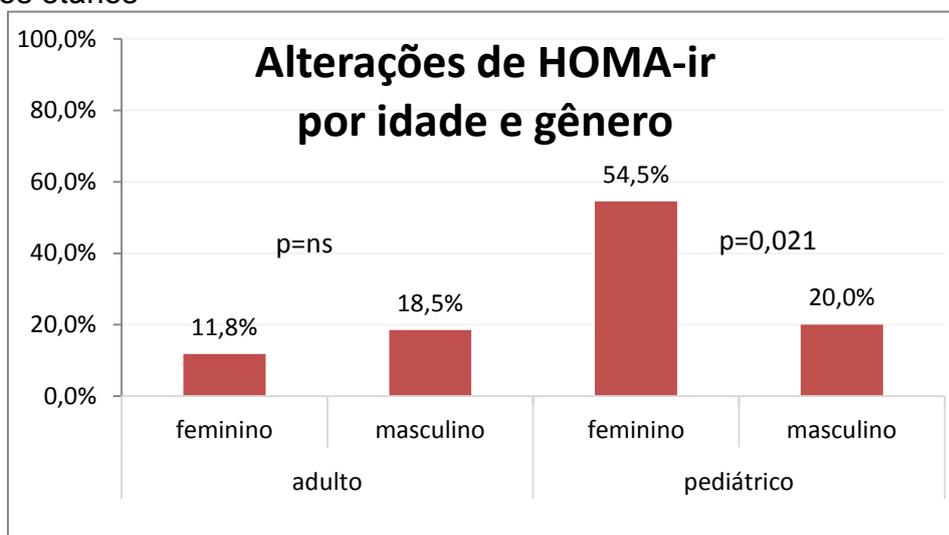


Gráfico 9 - Comparação das alterações de CoIT entre os diferentes grupos etários

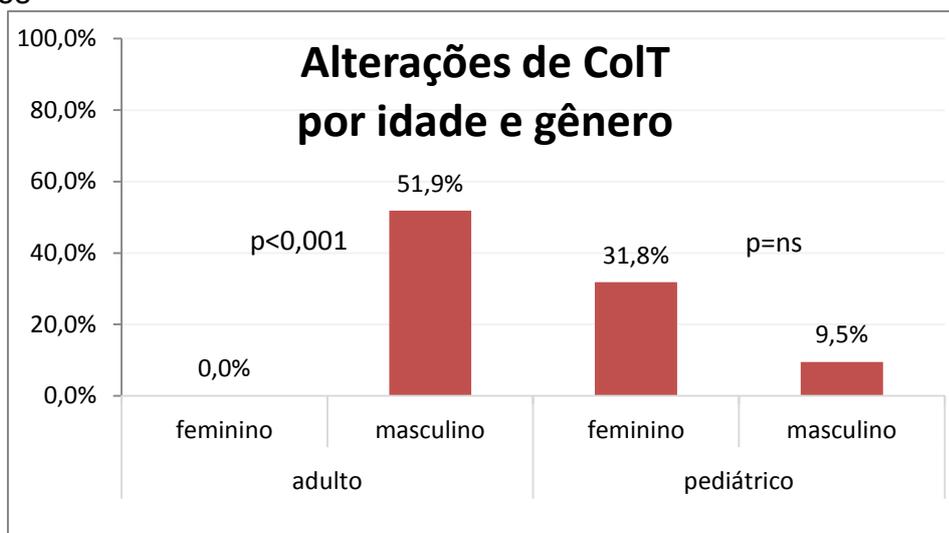
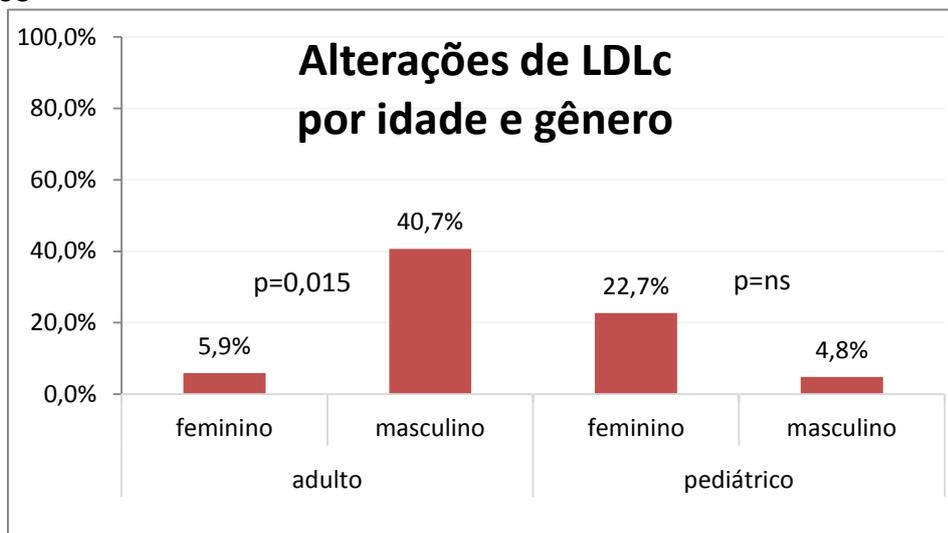


Gráfico 10 - Comparação das alterações de LDLc entre os diferentes grupos etários



6.5 Comparação das diversas variáveis entre os diferentes grupos de IMC

Uma vez que o excesso de peso foi a variável encontrada com maior frequência em todos os grupos avaliados, optou-se por verificar quais variáveis estiveram mais alteradas em relação às alterações de IMC (Gráficos 11 a 15).

A tabela com os resultados totais da comparação encontra-se no Anexo H.

Alterações de CA, pressão arterial e metabolismo glicêmico (Insulina e HOMA-ir) foram significativamente mais frequentes no grupo com excesso de peso, representado pelo IMC alterado: CA [26 (46,4%) vs 0 (0%)] ($p < 0,001$), PAS [17 (30,4%) vs 3 (9,1%)] ($p = 0,020$), PAD [17 (30,4%) vs 2 (6,1%)] ($p = 0,007$), Insulina [22 (39,3%) vs 3 (9,4%)] ($p = 0,003$), HOMA-ir [20 (35,7%) vs 3 (10,0%)] ($p = 0,010$),

Gráfico 11 - Comparação de variáveis de PAD entre os diferentes grupos de IMC

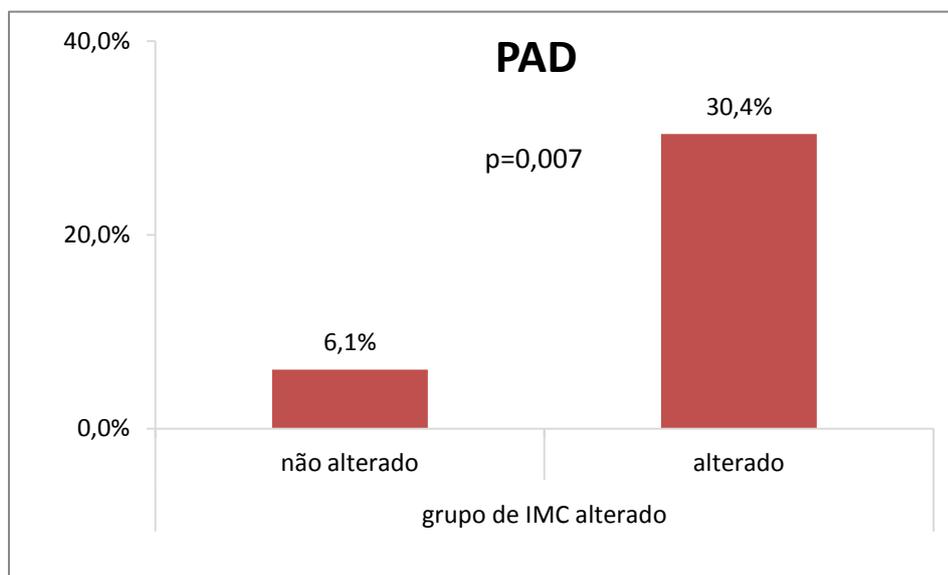


Gráfico 12 - Comparação de variáveis de PAS entre os diferentes grupos de IMC

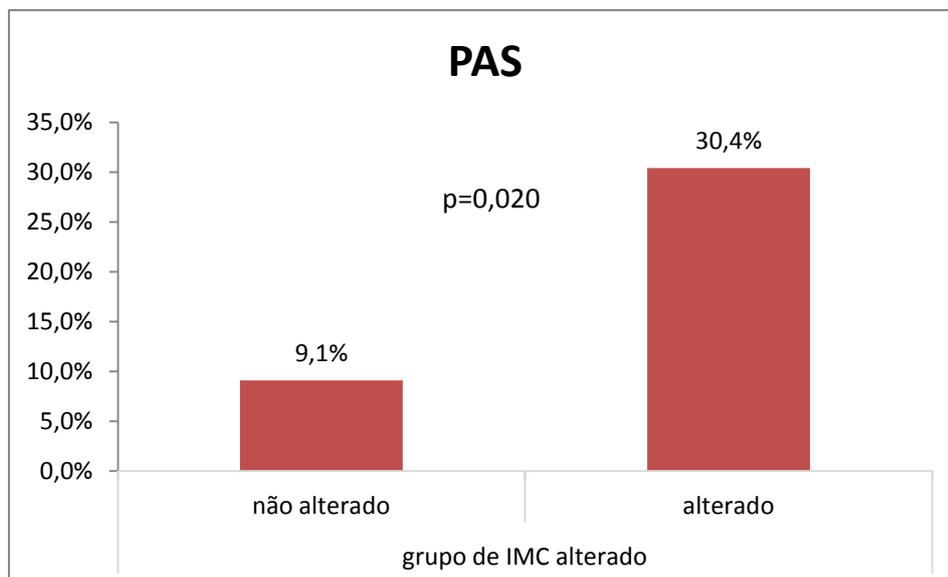


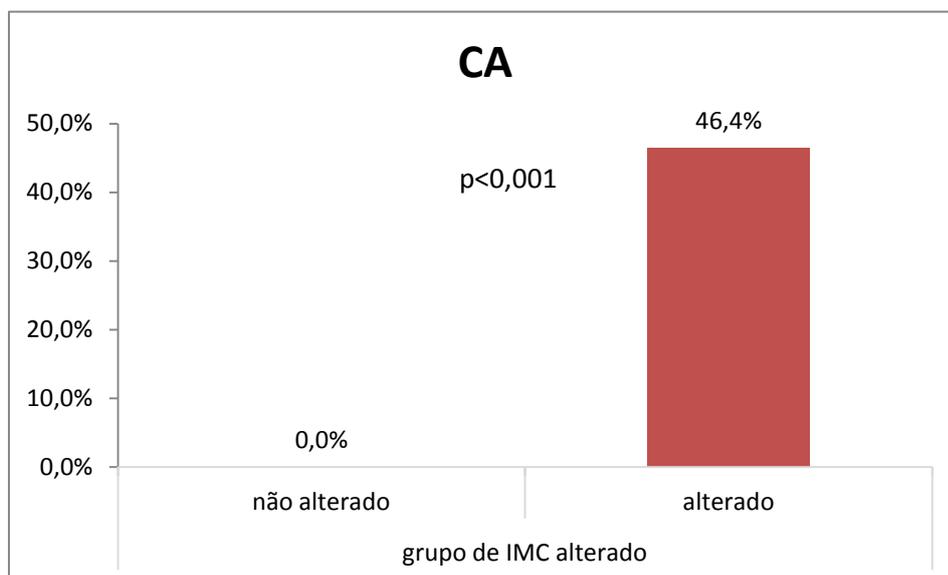
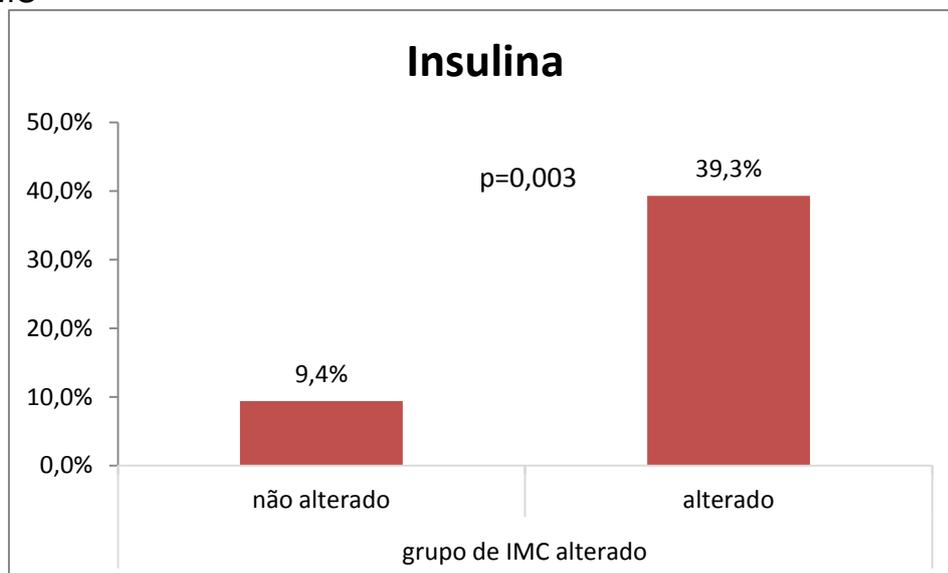
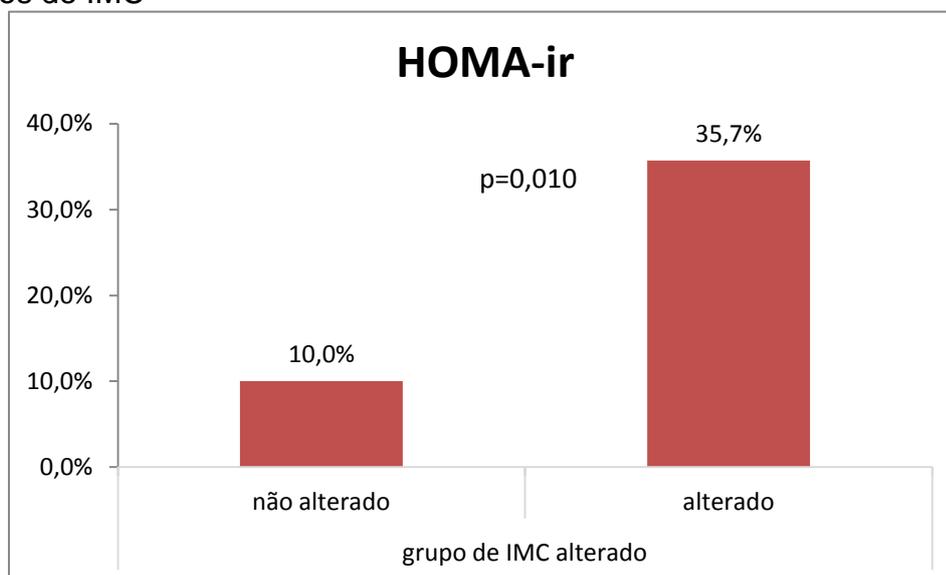
Gráfico 13 - Comparação de variáveis de CA entre os diferentes grupos de IMC**Gráfico 14** - Comparação de variáveis de insulina entre os diferentes grupos de IMC

Gráfico 15 - Comparação de variáveis de HOMA-ir entre os diferentes grupos de IMC



6.6 Comportamento de variáveis analisadas em relação à pressão arterial

Quando os indivíduos com PAS alterada foram comparados em relação à prevalência de outras variáveis, notou-se que houve uma maior frequência, estatisticamente significativa, de alterações pressóricas e de frações lipídicas associadas PAD [16 (80,0%) vs 3 (4,3%)] ($p < 0,001$), CoIT [12 (60,0%) vs 11 (16,4%)] ($p < 0,001$), LDLc [9 (45,0%) vs 9 (13,4%)] ($p = 0,004$), Tgl [6 (30,0%) vs 4 (6,0%)] ($p = 0,008$) (Gráficos 16 a 19).

A tabela com os resultados totais da comparação encontra-se no Anexo I.

Gráfico 16 - Comparação de variáveis de PAD analisadas em relação à pressão arterial

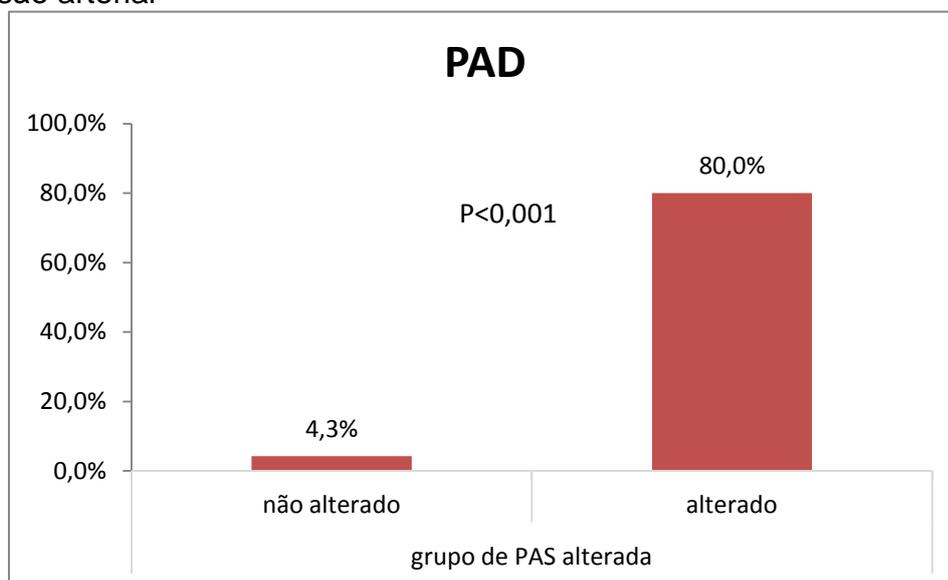


Gráfico 17 - Comparação de variáveis de CoIT analisadas em relação à pressão arterial

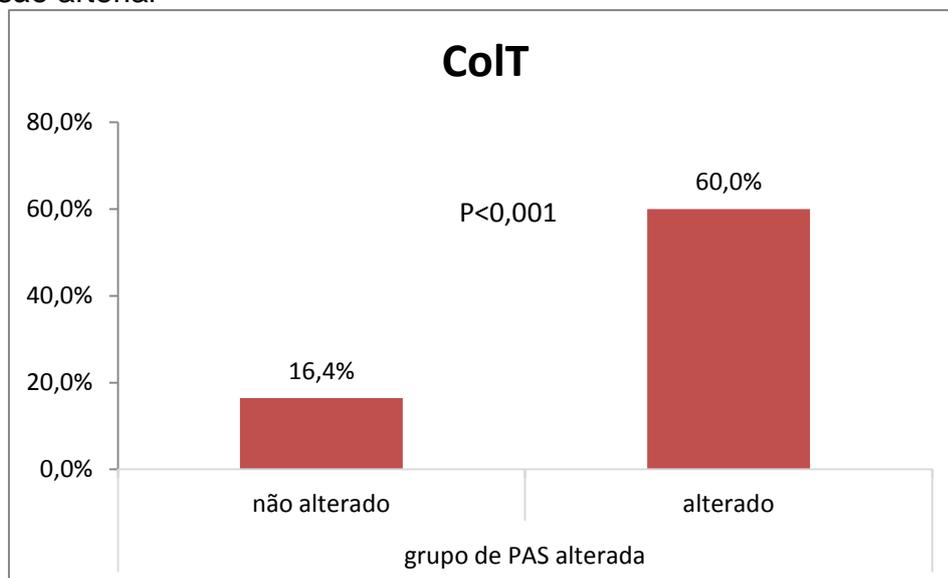


Gráfico 18 - Comparação de variáveis de LDLc analisadas em relação à pressão arterial

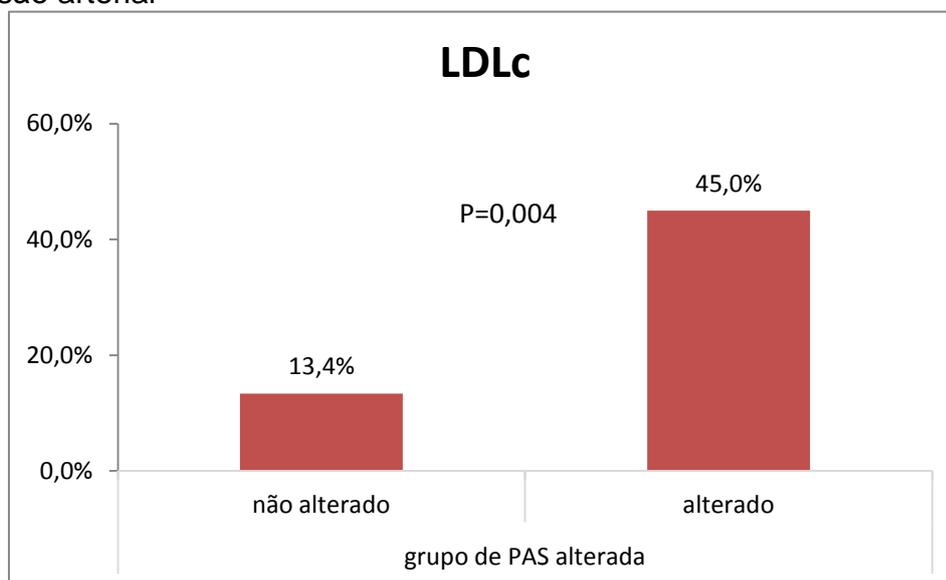
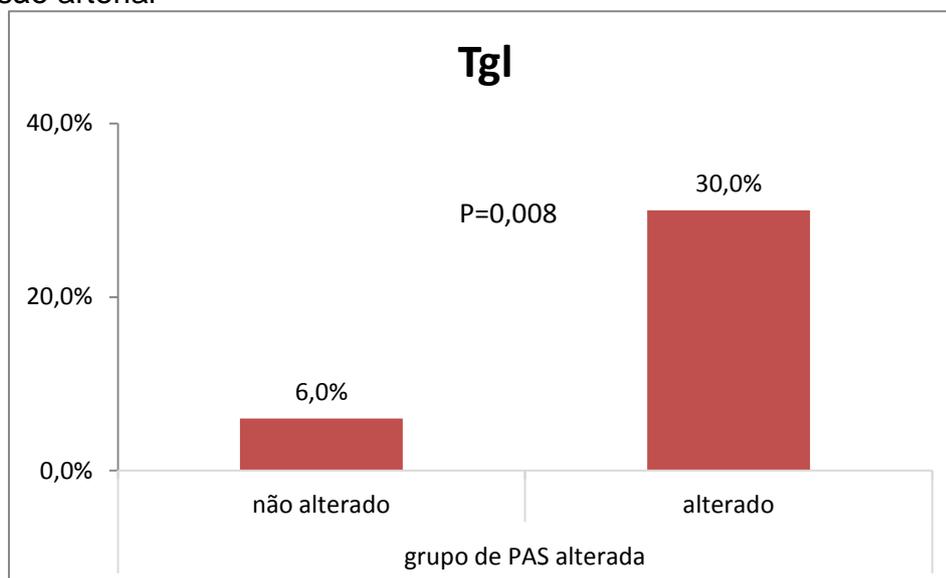


Gráfico 19 - Comparação de variáveis de Tgl analisadas em relação à pressão arterial



Em relação aos indivíduos com PAD alterada, houve associação para o gênero masculino, IMC, PAS e frações lipídicas: Gênero masculino [15 (78,9%) vs 34 (48,6%)] ($p=0,018$), IMC [17 (89,5%) vs 39 (55,7%)] ($p=0,007$), PAS [16 (84,2%) vs 4 (5,7%)] ($p<0,001$), CoIT [11 (61,1%) vs 12 (17,4%)]

($p < 0,001$), LDLc [7 (38,9%) vs 11 (15,9%)] ($p = 0,049$), Tgl [6 (33,3%) vs 4 (5,8%)] ($p = 0,004$) (Gráficos 20 a 25).

A tabela com os resultados totais da comparação encontra-se no Anexo J.

Gráfico 20 – Resultados totais da comparação do grupo de PAD alterada para o gênero masculino

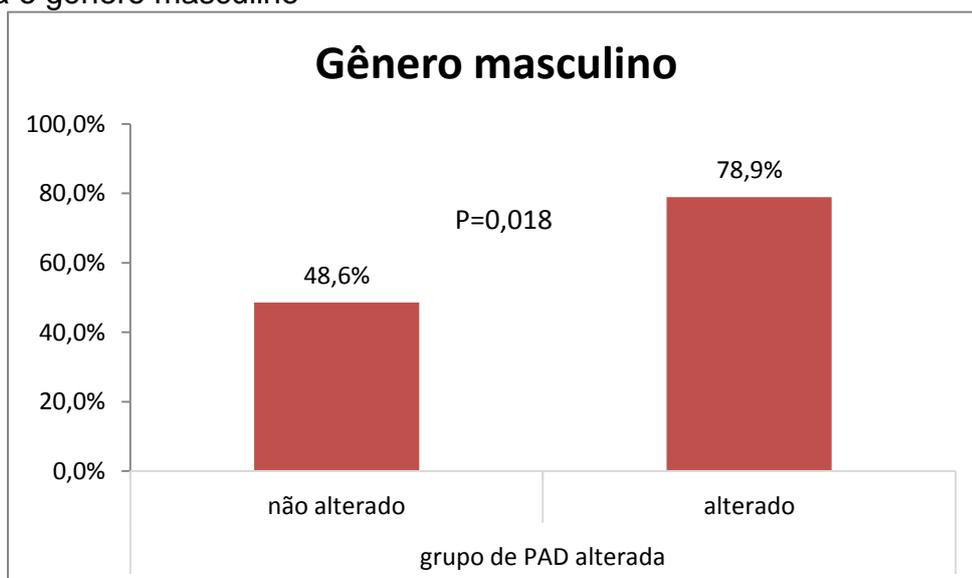


Gráfico 21 – Resultados totais da comparação de PAS com grupo de PAD alterada

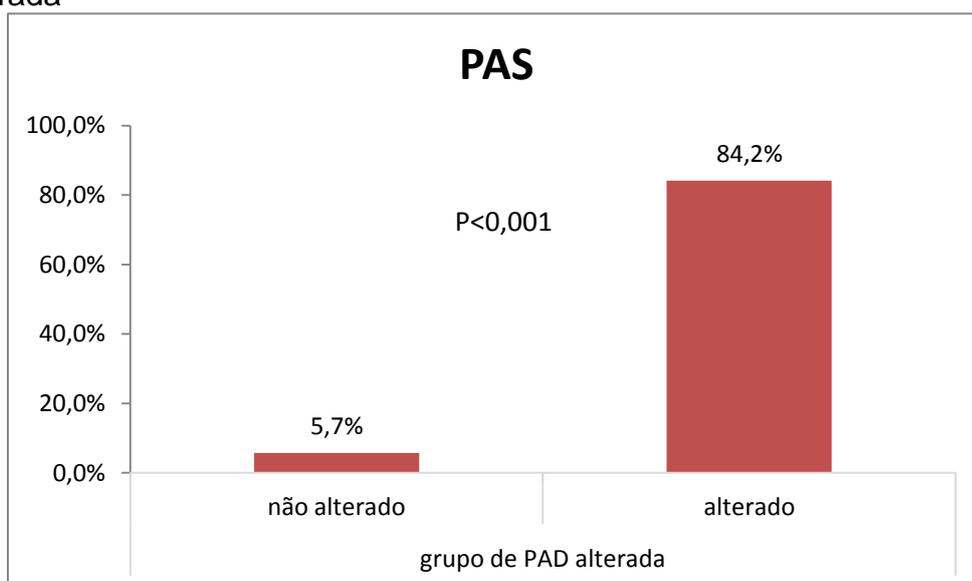


Gráfico 22 – Resultados totais da comparação do IMC no grupo de PAD alterada

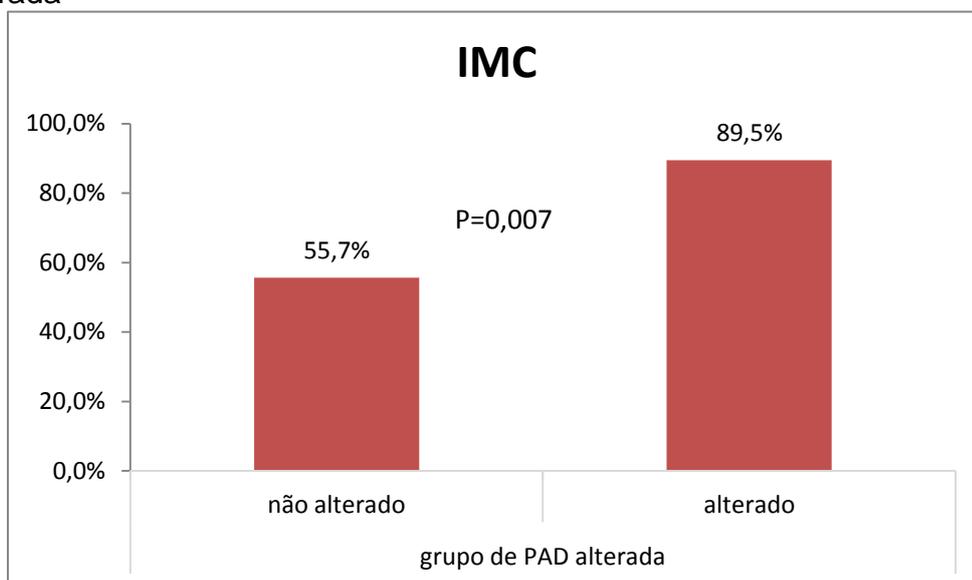


Gráfico 23 – Resultados totais da comparação de CoIT com o grupo de PAD alterada

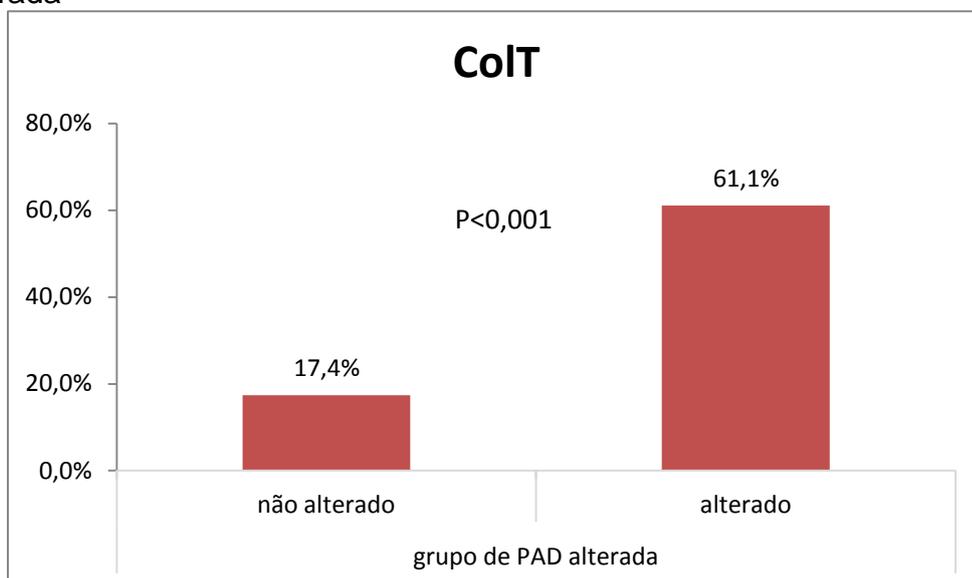


Gráfico 24 – Resultados totais da comparação de LDLc do grupo de PAD alterada

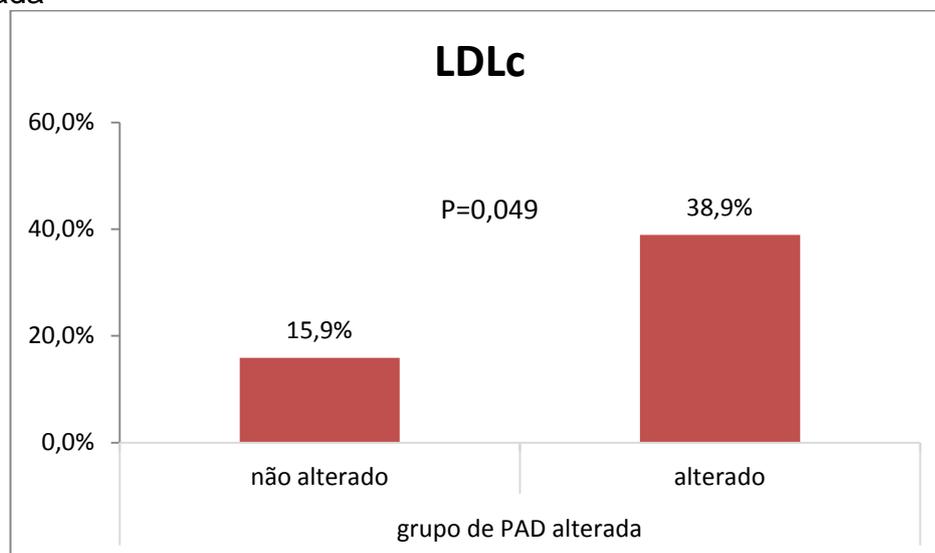
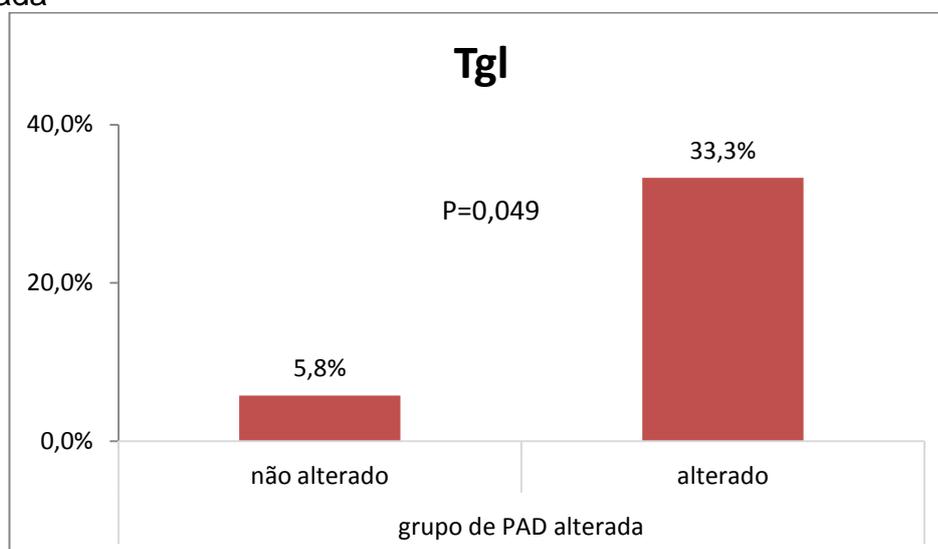


Gráfico 25 – Resultados totais da comparação de Tgl do grupo de PAD alterada



6.7 Comparação das diversas variáveis entre os diferentes grupos de PCR

Dada a elevada frequência de alteração da PCRas na presente avaliação em ambos os grupos etários, optou-se por comparar o perfil inflamatório (PCRas) em relação às outras variáveis. Os resultados

mostraram uma associação estatisticamente significativa para alterações entre PCRas e CA, insulina, colesterol total, e LDLc: CA [23 (36,5%) vs 3 (12,0%)] ($p=0,023$), Insulina [22 (34,9%) vs 3 (12,0%)] ($p=0,032$), ColT [21 (33,9%) vs 2 (8,0%)] ($p=0,013$), LDLc [18 (29,0%) vs 0 (0%)] ($p<0,002$) (Gráficos 26 a 28).

A tabela com os resultados totais da comparação encontra-se no Anexo K.

Gráfico 26 - Comparação da variável de CA do grupo de PCRus alterada

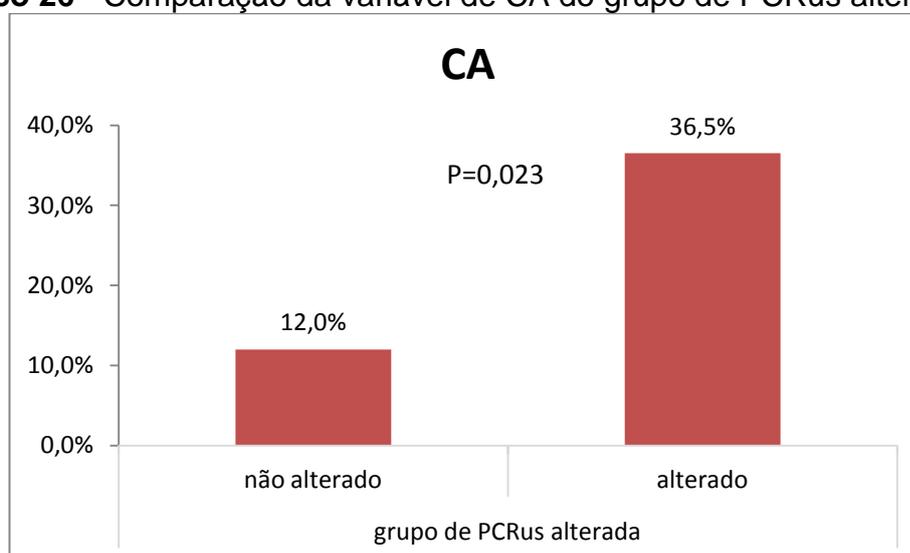


Gráfico 27 - Comparação da variável de insulina do grupo de PCRus alterada

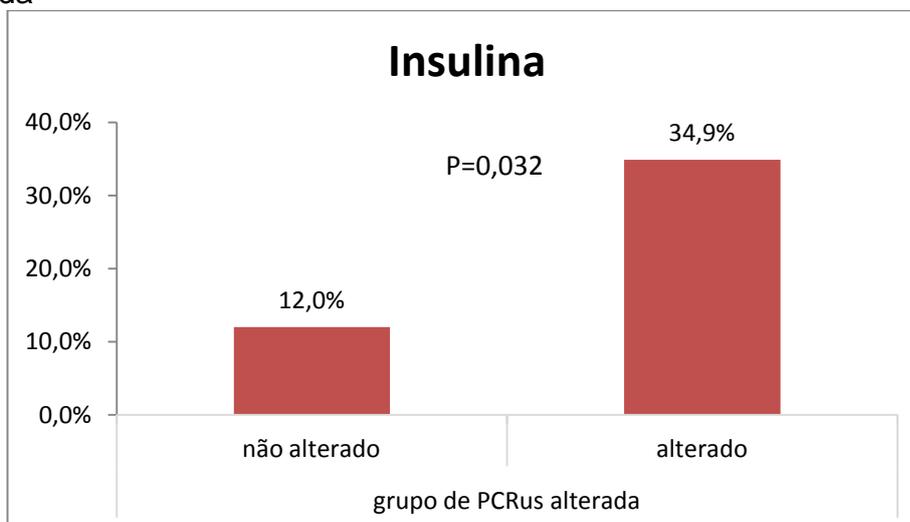
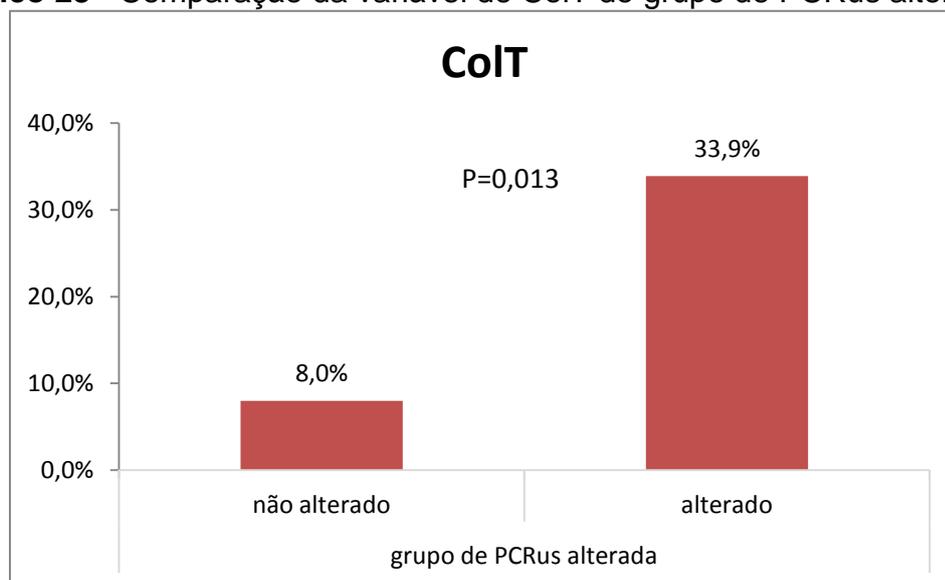
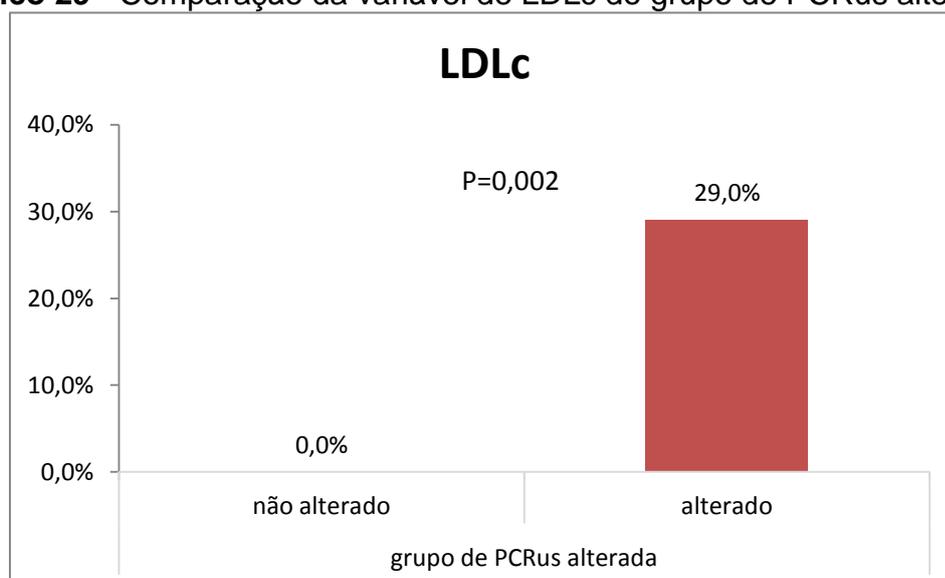


Gráfico 28 - Comparação da variável de CoIT do grupo de PCRus alterada**Gráfico 29** - Comparação da variável de LDLc do grupo de PCRus alterada

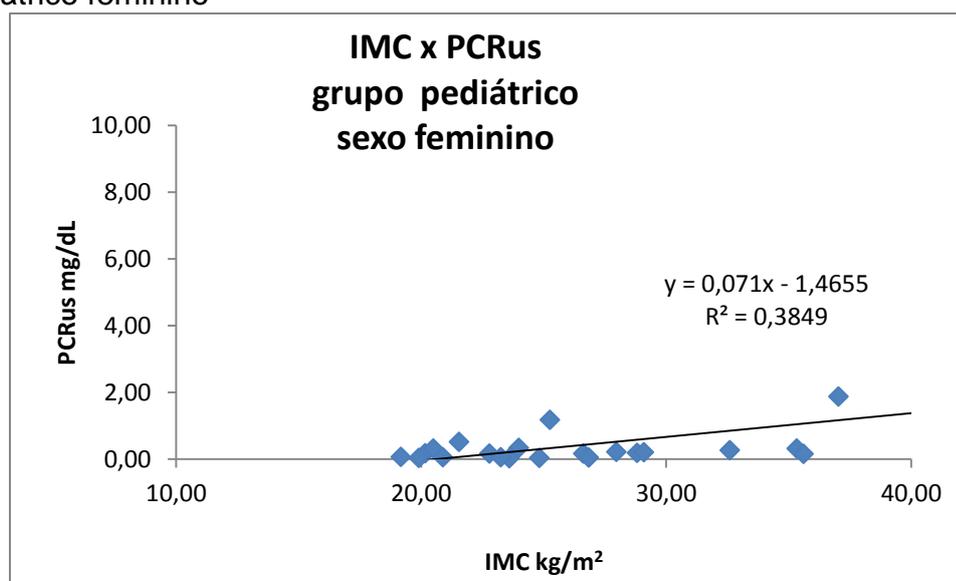
6.8 Análise de correlações

Abaixo, encontram-se os resultados com alterações significativas das correlações estudadas, para idade e gênero, a saber: IMC vs PCRas, PAS-PAD vs IMC, e PAS-PAD vs PCRas.

Em relação às correlações lineares entre IMC e PCRas, os resultados foram significativos apenas para as meninas, no grupo pediátrico (coef. de correlação = 0,620435).

O Gráfico 30 ilustra a correlação de variáveis de IMC e de PCRas neste grupo etário:

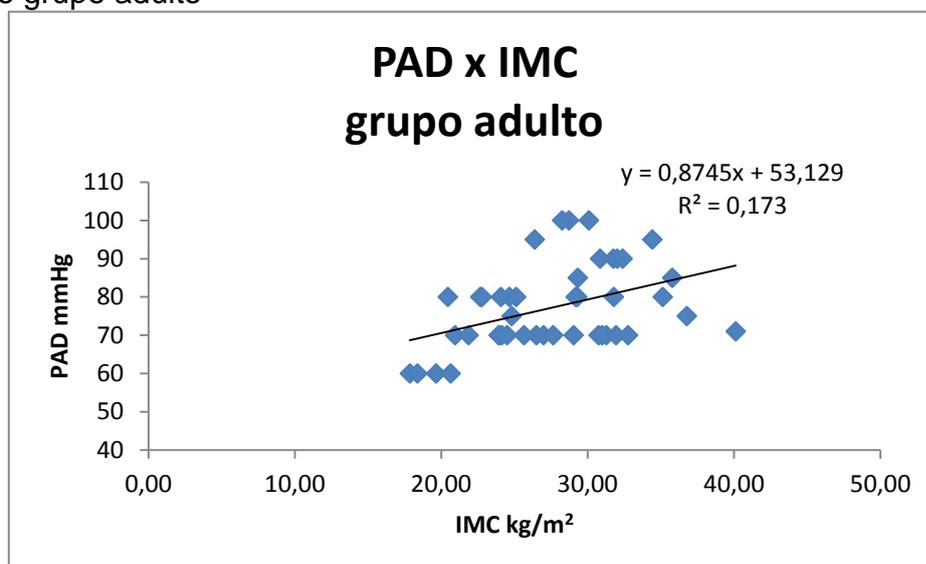
Gráfico 30 - Correlação de variáveis de IMC e de PCRas no grupo pediátrico feminino



Para as relações PAS-PAD/IMC, houve uma correlação moderada entre PAD e IMC para o grupo adulto (coef. de correlação = 0,415901).

O Gráfico 31 a seguir ilustra essa correlação.

Gráfico 31 - Correlação de variáveis de PAS – PAD/IMC e de PAD e IMC para o grupo adulto



Na separação por gênero, os homens apresentaram correlações moderadas entre PAS e PAD, em relação aos incrementos de IMC (coef. de correlação = 0,565868 para PAS e coef. de correlação = 0,645284 para PAD).

Os Gráficos 32 e 33 ilustram essa correlação:

Gráfico 32 - Correlação de variáveis de PAS x IMC no grupo adulto masculino

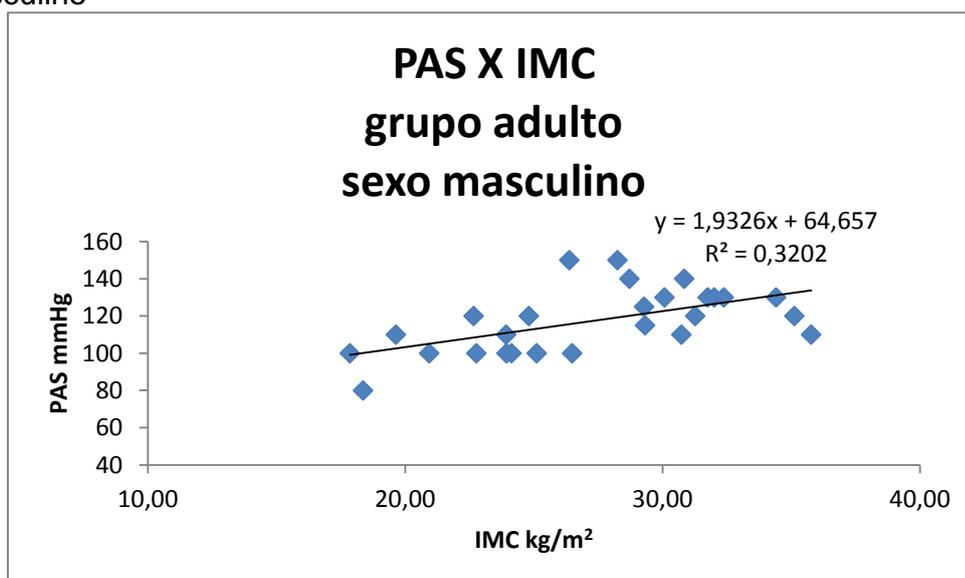
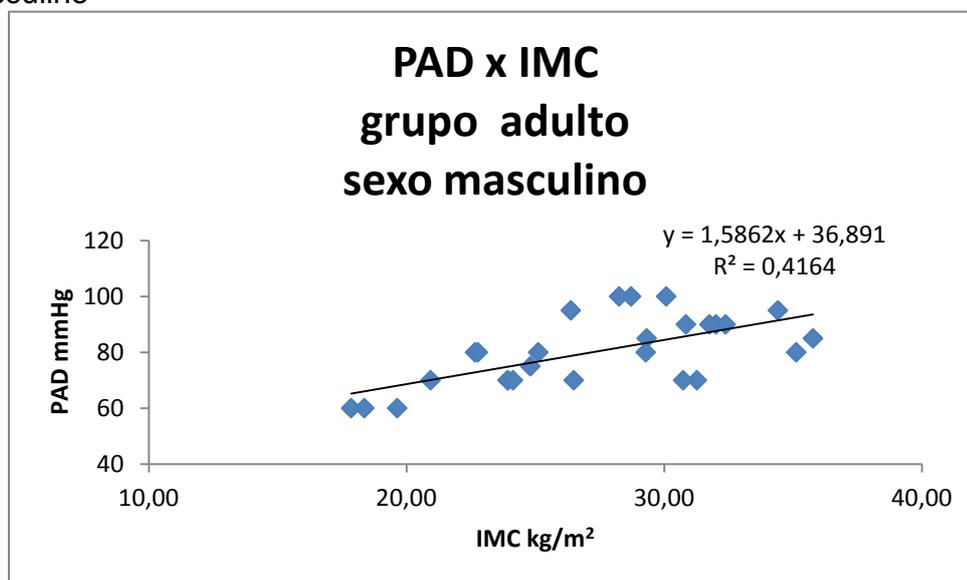


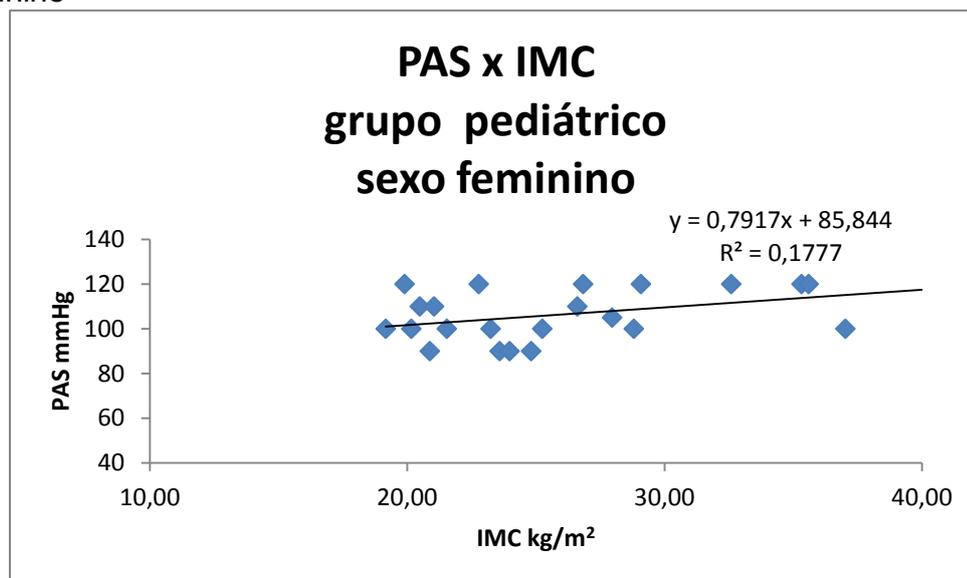
Gráfico 33 - Correlação de variáveis de PAD x IMC no grupo adulto masculino



A PAS apresentou também correlação moderada com IMC para o sexo feminino do grupo pediátrico (coef. de correlação = 0,421511).

O Gráfico 34 ilustra essa correlação:

Gráfico 34 - Correlação de variáveis de PAS x IMC no grupo pediátrico feminino



6.9 Análise de regressão logística

Com o intuito de verificar a interferência conjunta das diversas variáveis do estudo em relação à variável de interesse (PCRas, PAS, PAD, IMC), foi utilizada a análise de Regressão Logística.

Na análise das variáveis que influenciaram os níveis de PCRas alterados, observou-se que indivíduos com alterações da circunferência abdominal tinham 3,87 vezes mais chances de ter PCRas alterado do que indivíduos sem alterações da circunferência abdominal.

Também observou-se que indivíduos com IMC alterado tinham 3,31 vezes mais chances de ter PAS alterada, 5,51 vezes mais chances de ter PAD alterada, quando comparados a indivíduos sem IMC alterado.

7 DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

A síndrome de Down é uma entidade secular, reconhecida por uma série de alterações fenotípicas e, mais recentemente, identificada quanto a alterações genéticas ligadas ou não à hereditariedade. Está associada a uma abreviação da longevidade, e, até há poucas décadas, o tempo de vida médio desses indivíduos não ultrapassava a idade adulta jovem e, nos países de baixo nível de desenvolvimento socioeconômico, sua sobrevivência tampouco ultrapassava a faixa etária juvenil^{48,49}. Entretanto, apesar dessa brevidade na sobrevivência estar associada a alterações congênitas cardiovasculares, endócrinas e do sistema imunitário, muito se avançou não apenas no diagnóstico e tratamento, mas também na atenção à saúde dispensada aos portadores da SD, o que levou, nas últimas décadas, a um aumento exponencial do tempo de vida dos portadores dessa enfermidade⁵⁰. Dados recentes de estudos epidemiológicos apontam para expectativa de vida chegando a 70 anos em alguns países^{51,52}.

Ainda que longe de igualar o tempo de vida quando comparado àquele da população geral, observam-se, hoje, indivíduos portadores de SD vivendo plenamente a vida adulta. Entretanto, apesar dessa transição ter ocorrido em passado recente, pouca ou nenhuma atenção tem sido dada ao conhecimento do risco cardiovascular desses indivíduos, situação essa também comum para indivíduos portadores de outras afecções congênitas/genéticas. Tal carência de conhecimento é justificada por uma natural preocupação voltada à atenção das complicações relacionadas às alterações genéticas, não se dando a devida atenção àquela que é a mais prevalente das causas de morbimortalidade da população ocidental: a doença cardiovascular².

O aumento no conhecimento do risco cardiovascular de crianças e adolescentes da população normal pode ser verificado nas inúmeras publicações recentes. Entretanto, é restrito o conhecimento do perfil de risco

cardiovascular dos indivíduos portadores de síndrome de Down entre crianças, adolescentes e adultos jovens.

Diferenças étnicas não foram consistentes neste estudo, embora publicações anteriores relatem uma prevalência menor de SD em bebês africanos da cor negra. Dados mais recentes apontam para essa etnia uma incidência semelhante ou mesmo maior do que a relatada por populações predominantemente caucasianas⁵³. A dificuldade diagnóstica das alterações da morfologia craniofacial nos recém-nascidos de raça negra é maior, levando a uma maior proporção de diagnósticos falso-negativos. Nos Estados Unidos, entre os recém-nascidos vivos, a prevalência de SD é 29% menor para crianças negras não hispânicas e 21% maior para crianças de etnia hispânica, em comparação com etnia caucasiana⁵⁴. Entretanto, nos dados do NHIS de 2009, a prevalência de SD foi 16% menor na raça negra do que na raça branca⁵⁵. Esses dados são trazidos à discussão uma vez que o presente estudo deu-se, predominantemente, entre indivíduos caucasianos ou de raça mista (95,35% da população).

Os presentes achados apontam para uma alta incidência de fatores de risco para a doença cardiovascular na comunidade estudada, na qual se observou uma elevação da pressão arterial sistólica em 26,1% nas meninas e 18,2 % nos meninos, em relação ao grupo pediátrico, e de 37% nos homens do grupo adulto. Em relação à pressão arterial diastólica, observou-se alteração em 17,4% para as meninas e 27,3% para os meninos no grupo pediátrico e 33,3% para os homens no grupo adulto. Embora não se tenham encontrado elevações da pressão arterial sistólica e diastólica nas mulheres do grupo adulto, observou-se uma taxa elevada para as pressões sistólica e diastólica dos homens. Seria de esperar, considerando as alterações pressóricas na população pediátrica, que essa mesma situação pudesse ocorrer para os adultos, porém esse fato não foi observado nas mulheres. É possível que o número limitado da amostra não permita identificar com maior precisão tais alterações ou que outros agentes externos, como novos hábitos de vida, tenham exposto a população pediátrica a valores pressóricos mais elevados. Ressalta-se, entretanto, que a elevação da

pressão na população pediátrica foi maior que os dados da literatura apontam para indivíduos normais com faixa etária semelhante. Em estudo realizado numa população estudantil brasileira, observou-se uma incidência de elevação de pressão arterial sistólica e diastólica de 20% e 11,2%, números abaixo dos valores encontrados na presente avaliação⁵⁶.

As taxas pressóricas também anormais nos homens, mais uma vez acima dos valores esperados para adultos jovens, trazem um cenário preocupante, uma vez que vários autores vêm propondo uma correlação positiva entre elevação dos níveis pressóricos na infância e adolescência, e hipertensão na vida adulta⁵⁷. Não se pode excluir a possibilidade, apesar da pontualidade da presente avaliação, de que adultos jovens com SD já tenham trazido consigo, desde sua adolescência, valores anormais da pressão arterial.

As taxas de circunferência abdominal alteradas tanto na população pediátrica (22,7% para meninos e 30,4% para meninas) como na população adulta (11,1% para homens e 64,7% para mulheres), somadas às alterações de IMC (63,6 e 56,5 % para meninos e meninas, respectivamente, no grupo pediátrico, e 63% e 76 % para homens e mulheres do grupo adulto) são muito superiores às comparadas à população normal. No estudo anterior já citado, observou-se uma taxa de IMC de 26,6%, valores estes já preocupantes para uma população supostamente normal. Outros registros e estudos observacionais para a mesma faixa etária, embora apontem elevações preocupantes em jovens na faixa pediátrica, indicam valores bem abaixo daqueles encontrados no presente estudo.

Ao se correlacionarem os valores de pressão arterial e IMC, nos indivíduos adultos, pode-se observar valores de correlação positivos com coeficiente de correlação de 0,41 para pressão arterial diastólica e coeficiente de correlação de 0,38 para pressão sistólica e IMC, indicando uma tendência de elevação. Analisando-se, entretanto, também por gênero, pode-se verificar que houve uma correlação positiva apenas para os homens (coeficiente de correlação de 0,56 e 0,64 para as pressões arteriais, sistólica e diastólica, respectivamente), não se observando correlação para as

mulheres nessa faixa etária. É bem conhecido o fato de que o IMC alto aumenta a pressão arterial, e são vários os estudos populacionais que descrevem essa correlação.

Não se observou, entretanto, correlação positiva entre IMC e pressão arterial na população pediátrica. Tal achado diverge de outros estudos com jovens normais da mesma faixa etária em que já é possível verificar correlação positiva entre alterações do IMC e elevação da pressão arterial⁵⁶. Quando a população pediátrica foi analisada também por gênero, encontrou-se uma correlação entre IMC e pressão arterial sistólica somente para as meninas (coeficiente de correlação = 0,42). É possível, mais uma vez, que o número limitado de indivíduos estudados tenha influenciado os resultados descritos.

Os presentes achados delineiam para o que outros estudos têm apontado, a identificação do excesso de peso na infância e adolescência funciona como um potente marcador de risco para a obesidade e sobrepeso na vida adulta. Além disso, colabora para as consequências previsíveis de aumento do risco de síndrome metabólica, hipertensão e diabetes na idade adulta. Ou seja, excesso de peso, na avaliação dos fatores de risco cardiovasculares, destaca-se como o gatilho para alterações pressóricas e inflamatórias. Um estudo brasileiro ressaltou, na população pediátrica com SD, a propensão para obesidade e grandes acúmulos de gordura abdominal, e que funcionariam como gatilhos para desenvolver precocemente diabetes tipo II³³. Entretanto, ainda não se sabe exatamente se os mecanismos fisiopatológicos da obesidade em indivíduos normais se aplicam aos indivíduos portadores de síndrome de Down.

Ainda que não tenham sido observadas alterações nos valores glicêmicos basais, chama a atenção a alteração dos valores de insulina basal na população estudada (18,2% e 54,5% para meninos e meninas no grupo pediátrico, e 18,5 % e 23,5 % para homens e mulheres no grupo adulto). Tais achados, em conjunto com as alterações de HOMA-ir (20% e 54,5% para meninos e meninas no grupo pediátrico e 18,5% e 11,8% para homens e mulheres no grupo adulto) apontam para alterações metabólicas

precoces na população estudada, já demonstrando os valores expressivamente anormais da resistência insulínica, e naturalmente preditivos para o desenvolvimento de diabetes³³.

Em relação aos valores da PCRas, esses mostram-se consistentemente elevados em ambas as faixas etárias e ambos os gêneros (63,6% e 68,2% para meninos e meninas no grupo pediátrico e 77,8% e 76,5% para homens e mulheres no grupo adulto). Embora não tenham se correlacionado com valores pressóricos sistólicos e diastólicos para ambas as faixas etárias, correlacionaram-se positivamente com o IMC nas meninas (coeficiente de correlação = 0,62), e apontam para a conhecida relação entre sobrepeso/obesidade e inflamação⁵⁸.

Em relação aos valores do colesterol total, observaram-se taxas de elevação expressivas (9,5% e 31,8% para meninos e meninas no grupo pediátrico 51,9% para homens adultos, não se observando anormalidades nas mulheres adultas). Esses achados, mais uma vez, encontram-se acima daqueles valores que seriam esperados em indivíduos normais para a mesma faixa etária. Outros estudos em síndrome de Down descrevem taxas de colesterol anormal semelhantes àquelas encontradas no presente avaliação⁴¹. Como seria de se esperar, as elevações dos valores do colesterol plasmático foram acompanhadas de elevações dos valores de LDLc em ambas as faixas etárias (4,8% e 22,7% para meninos e meninas no grupo pediátrico, e 40,7 e 5,9% para homens e mulheres no grupo adulto). Mais uma vez, é possível que a discrepância dos valores de LDLc entre os sexos se dê pelo tamanho da amostra, entretanto, é possível que a redução dos valores de LDLc nas mulheres adultas possa ter se dado por influência das alterações hormonais femininas a partir da adolescência^{59,60}.

Em relação aos valores do HDLc, encontraram-se alterações de 33,3% e 27,3% para meninos e meninas no grupo pediátrico, e 44,4 % e 47,1% para homens e mulheres no grupo adulto. Alterações mais discretas foram observadas para os valores de triglicérides em ambas as faixas etárias e gênero (4,8% e 9,1% para meninos e meninas no grupo pediátrico; 25,9%

para homens no grupo adulto, não se encontrando alterações dos valores de triglicérides para mulheres adultas).

Outro aspecto relevante no presente estudo foi a média de fatores de risco encontrados entre os adultos e no grupo pediátrico, em que pode se observar que todos (100%) os adultos apresentaram, ao menos, um fator de risco; a média de fatores alterados para o grupo adulto foi de $4,26 \pm 2,78$ para os homens e $3,00 \pm 1,66$ para as mulheres.

Em relação ao grupo pediátrico, 86,36% desses jovens apresentavam, ao menos, um fator de risco e a média foi de $2,86 \pm 2,23$ para meninos e $3,87 \pm 3,03$ para meninas. Esses dados apontam para taxas bastante elevadas de fatores de risco já na idade pediátrica, identificando a necessidade de ações preventivas.

Os presentes achados demonstram anormalidades cardiometabólicas acima do esperado quando comparadas a dados epidemiológicos populacionais, e, talvez, tenham como uma das etiologias a atenção e os cuidados dispensados aos portadores de SD nas últimas décadas, com a restrição domiciliar e o baixo incentivo à prática de atividades físicas regulares. Ao menos em parte, o isolamento intelectual imposto pela condição própria da síndrome e, obviamente, a forma pela qual os padrões socioculturais brasileiros reconhecem esses indivíduos contribuem para o agravamento da situação⁶¹. Outros fatores, como a conhecida transição de padrão alimentar que a sociedade brasileira atravessou, em que a migração de alimentos básicos e integrais próprios da mesa tradicional do brasileiro cedeu lugar aos alimentos industrializados e ultraprocessados, que concentram muitas vezes elevado teor de sódio e calorias, também contribuíram para esse efeito⁶².

Além da questão do padrão alimentar comum à população brasileira, certamente, a menor prática de atividades físicas e o confinamento desses jovens, muitas vezes, determinado pela superproteção habitualmente dispensada pelos familiares aos portadores de SD, justifica, ao menos, parte dos presentes achados e das diferenças encontradas entre portadores de SD e indivíduos normais.

Os presentes achados buscaram identificar fatores de risco para a doença cardiovascular em indivíduos portadores de síndrome de Down, ainda pouco publicados para os padrões brasileiros. Chamou a atenção a elevada prevalência de fatores de risco nos jovens estudados, com valores superiores aos encontrados em seus pares normais e de idade semelhante⁶³.

Embora não haja dados recentes na população brasileira, dados norte-americanos vêm apontando para um aumento significativo da população portadora de síndrome de Down, em que a prevalência de 9,5 % entre 1979-83, aumentou para 11,8 % entre 1999-03, resultando num aumento de 24,2%⁵⁴. Embora possa se atribuir esse aumento a vários fatores, é importante lembrar a ocorrência de gestações em mulheres com idades cada vez maiores, e os avanços nas técnicas de fertilização e o acompanhamento de gestantes com idades nas quais, anteriormente, não teriam perspectiva para engravidar e muito menos levar uma gravidez a termo^{64,65}. Tais constatações trazem, de um lado, um aumento na prevalência populacional de portadores de SD, mas, também, conforme discutido anteriormente, um aumento da sobrevivência cuja resultante deverá ser, no futuro, um aumento significativo de indivíduos adultos e idosos portadores de síndrome de Down.

É fato que se, de um lado, sabe-se pouco sobre os fatores de risco para a doença cardiovascular nessa população e suas implicações fisiopatológicas, muito menor é o conhecimento dos benefícios e da segurança de intervenções farmacológicas estudadas em indivíduos normais. Apesar da pobreza de dados específicos, certamente, deve haver algum grau de analogia no conhecimento acumulado sobre o impacto dos fatores de risco sobre a aterosclerose e todas as suas consequências na população normal.

A aplicação de escores de risco cardiovascular deverá, no futuro, ser validada para os portadores de síndrome de Down e poderá significar uma oportunidade na redução da mortalidade cardiovascular da presente população.

Atualmente, o controle de comorbidades associadas, próprias dessa síndrome, como a correção cirúrgica de cardiopatias, e malformações oculares e auditivas, e o controle de patologias associadas, como hipotireoidismo, diabetes e doença celíaca, foram os fatores de maior impacto na evolução da sobrevida.

A adoção de medidas de mudança do estilo de vida, como alimentação saudável, estímulo à prática de exercícios e combate ao tabagismo, deverá impactar na redução do risco da presente população.

Embora a presente amostra tenha sido limitada pelo tamanho, os resultados devem servir de base para estudos populacionais ampliados para o melhor conhecimento dos fatores de risco cardiovascular em indivíduos com síndrome de Down.

Espera-se que os presentes dados possam contribuir com autoridades de saúde, gestores de fundações que cuidam de portadores de Sd. de Down, APAES, entre outras, servindo de subsídio para uma reformulação de propostas que possam reduzir o risco da presente população.

8 CONCLUSÕES

8 CONCLUSÕES

No presente estudo, observou-se:

- Um número elevado de fatores de risco para doença cardiovascular para ambas as faixas etárias (adulta e pediátrica) quando comparados a indivíduos normais para o mesmo gênero e faixa etária.
- A média de fatores de risco por indivíduo foi de $3,63 \pm 2,22$ para adultos e $3,36 \pm 2,63$ para indivíduos na faixa etária pediátrica.
- A elevada taxa de sobrepeso e obesidade de 65,9% para adultos e 60,0% para faixa etária pediátrica foi acompanhada de altas taxas de PCRs, 77,2% para adultos e 69,4% idade pediátrica, o que torna essas populações de alto risco para doença cardiovascular.

9 LIMITAÇÕES

9 LIMITAÇÕES

Trata-se de um estudo transversal, que não fez seguimento de indivíduos, e comparou adultos com crianças e adolescentes de uma única instituição de cidade metropolitana, que, talvez, não represente outros cenários, como o de portadores de SD que não frequentam APAES, ou mesmo os que exercem atividades domésticas ou laborais.

A amostra tem população limitada em relação ao tamanho, entretanto, os resultados devem servir de base para estudos populacionais ampliados para o melhor conhecimento dos fatores de risco cardiovascular em indivíduos com síndrome de Down.

As referências adotadas para discriminação entre avaliações consideradas normais ou alteradas foram construídas com bases populacionais de indivíduos normais, não necessariamente aplicáveis aos indivíduos com síndrome de Down; até o presente momento, não existem valores de referência específicos para a população em questão.

10 ANEXOS

10.1 Anexo A – Termo de Consentimento Projeto Acne Vulgar

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Acne vulgar em adolescentes portadores da Síndrome de Down atendidos na APAE de São Paulo: prevalência e fatores associados a sua ocorrência e gravidade.

A **acne vulgar** uma doença que envolve a unidade pilossebácea, ou seja, a estrutura por onde nasce o pêlo e onde está a glândula sebácea. Esta glândula produz uma secreção gordurosa que é eliminada para proteger os próprios pêlos e a superfície da pele. Existem vários fatores que causam a acne como: produção de sebo aumentada; obstrução do poro por onde seria eliminado o sebo; aumento de queratina, uma proteína presente na pele, dentro do poro; crescimento de bactérias específicas e inflamação. A doença se inicia na adolescência quando o nosso organismo começa a produzir os hormônios. São os hormônios masculinos ou andrógenos que ativam as glândulas sebáceas. Surgem os cravos, espinhas, nódulos, cistos, com gravidade diferente entre as pessoas. Pode durar vários anos e deixar marcas e cicatrizes não só físicas como psicológicas, podendo causar problemas emocionais, baixa estima, com repercussão na qualidade de vida das pessoas. Nas mulheres, principalmente as adultas, a acne pode ser desencadeada ou agravada por aumento dos níveis dos andrógenos no sangue, que é chamado de **hiperandrogenismo**.

Existem muitas opções eficazes para o tratamento da acne que deve ser precoce para aumentar a possibilidade de controle, cura e prevenção das cicatrizes.

A **síndrome metabólica** é um conjunto de fatores de risco ou taxas de alguns exames feitos no sangue que condicionam um risco de desenvolver doenças do coração, das artérias e veias e/ou diabetes tipo II ou do adulto. Má dieta e sedentarismo frequentemente levam à obesidade e ao aumento dos níveis dos triglicérides e do colesterol que se deposita na parede dos vasos, causando a aterosclerose. A obesidade pode causar aumento dos açúcares no sangue que pode evoluir para o diabetes dos adultos, além de aumentar ainda mais o nível dos triglicérides e do colesterol. A hiperglicemia e outras alterações do diabetes causam dano na parede das artérias e veias, piorando a aterosclerose. A obstrução desses vasos, provoca aumento da pressão arterial sanguínea (pressão alta).

O diagnóstico e tratamento precoces desses distúrbios são importantes para diminuir o risco das suas consequências graves.

Assim, ao participar deste estudo seu (sua) filho (a) terá a oportunidade de ser examinado para verificar a presença e a gravidade da acne (cravos e espinhas) e, se desejar, receber orientação e tratamento por médicos da

Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. O exame será realizado na própria APAE – São Paulo, em dia marcado. Se houver o desejo de tratar a acne, será feito o encaminhamento para a Unidade de Cosmiatria do Departamento de Dermatologia da UNIFESP, que fica na Rua Estado de Israel, 192, tel. 55497525, aos cuidados das Dras. Edileia Bagatin e Cristhine Leão. Do mesmo modo, após coleta de sangue num laboratório próximo – Laboratório Campana que fica na Rua Diogo de Faria, 772, tel. 68465000, serão feitos exames para pesquisar o risco ou a presença de sinais da síndrome metabólica e/ou de aumento de hormônios masculinos (andrógenos), somente para as mulheres. Aqueles (as) que tiverem resultados alterados receberão orientações e tratamento, se necessário, na própria APAE, pela Dra. Fernanda M. Consolim Colombo que é cardiologista do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP. O único desconforto que seu (sua) filho (a) terá será a picada da agulha no braço para a coleta do sangue (veno-punção).

Se você tiver mais perguntas a fazer sobre o estudo ou sobre seus direitos como paciente, procure as Dras. Ediléia Bagatin ou Cristhine Leão nos telefones: 11- 55497525, 55727670, 99856674, 92190044. Este estudo foi analisado por um Comitê de Ética em Pesquisa que tem por objetivo proteger o bem-estar dos pacientes. Se você tiver perguntas a fazer sobre seus direitos como paciente neste estudo, você também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética no telefone 5571-1062, Fax: 5539-7162 ou no endereço: Rua Botucatu, 572 – 1º andar – cj 14 – e-mail: cepunifesp@epm.br.

Por me sentir suficientemente esclarecida, autorizo meu (minha) filho (a) a participar da pesquisa, após ter sido adequadamente esclarecido(a) através de uma palestra e das informações contidas neste documento.

Fui informado que a participação de meu (minha) filho (a) neste estudo é voluntária e que posso retirar meu (minha) filho (a) do estudo, em qualquer momento, não sendo obrigado (a) a justificar esta decisão e sem sofrer qualquer prejuízo no seu atendimento na APAE ou na UNIFESP.

Declaro ter recebido uma cópia do presente termo de consentimento.

Nome do adolescente: _____

Nome do responsável: _____ parentesco: _____

_____/_____/_____
Assinatura do responsável data

Eu, abaixo assinado, confirmo ter explicado completamente sobre este termo e sobre o estudo ao sujeito da pesquisa e ter entregado a este último uma cópia assinada e datada deste termo de consentimento.

Nome do médico responsável ou carimbo: _____

Assinatura do médico responsável data. ____/____/____

10.1 Anexo B - Faixas etárias analisadas

A separação por grupos etários seguiu a distribuição das tabelas abaixo:

Análise dos grupos etários separados por grupo:

		grupo	
		Adulto	Pediátrico
Idade	n	44	45
	Média	22,8	14,7
	Mínimo	19,0	9,9
	Máximo	27,0	18,6

Análise dos grupos etários separados por grupo e gênero:

		grupo			
		Adulto		Pediátrico	
		masculino	feminino	masculino	feminino
idade	n	27	17	22	23
	Média	23,2	22,1	14,0	15,4
	Mínimo	19,0	19,0	10,2	9,9
	Máximo	27,0	27,0	18,6	18,5

10.3 Anexo C - Variáveis alteradas (%) para o grupo adulto, separadas por gênero

marcador	ALTERADO	NÃO ALTERADO	ALTERADO	NÃO ALTERADO
	masculino (n = 27)		feminino (n = 17)	
	n %	n %	n %	n %
PAS	10 (37,00%)	17 (63,00%)		17 (100%)
PAD	9 (33,30%)	18 (66,70%)		17 (100%)
CA	3 (11,10%)	24 (88,90%)	11 (64,7%)	6 (35,3%)
IMC	17 (63,00%)	10 (37,00%)	12 (70,6%)	5 (29,4%)
Glicemia		27 (100,00%)		17 (100%)
Insulina	5 (18,50%)	22 (81,50%)	4 (23,5%)	13 (76,5%)
HOMA-IR	5 (18,50%)	22 (81,50%)	2 (11,8%)	15 (88,2%)
PCRas	21 (77,80%)	6 (22,20%)	13 (76,5%)	4 (23,5%)
COLT	14 (51,90%)	13 (48,10%)		17 (100%)
HDL	12 (44,40%)	15 (55,60%)	8 (47,1%)	9 (52,9%)
LDL	11 (40,70%)	16 (59,30%)	1 (5,9%)	16 (94,1%)
Tgl	7 (25,90%)	20 (74,10%)		17 (100%)
VLDL	1 (3,70%)	26 (96,30%)		17 (100%)

10.2 Anexo D - Distribuição do índice de massa corporal para indivíduos do grupo adulto

IMC kg/m ²		masculino		feminino	
		n	%	n	%
< 18,5	magro	2	7%	0	
18,5–24,9	normal	8	30%	5	29%
25,0–29,9	sobrepeso	7	26%	6	35%
30,0–34,9	obeso1	8	30%	4	24%
35,0–39,9	obeso2	2	7%	1	6%
≥ 40,0	obeso3	0	%	1	6%

Distribuição do índice de massa corporal para indivíduos do grupo pediátrico

IMC kg/m ²		masculino		feminino	
		n	%	n	%
p3 – p85	normal	8	36%	10	44%
p85 – p97	sobrepeso	7	32%	4	17%
> p97	obeso	7	32%	9	39%

10.4 Anexo E - Variáveis alteradas (%) para o grupo pediátrico, separadas por gênero

marcador	ALTERADO	NÃO ALTERADO	ALTERADO	NÃO ALTERADO
	masculino (n = 22)		feminino (n = 23)	
	n %	n %	n %	n %
PAS	4 (18,2%)	18 (81,8%)	6 (26,1%)	17 (73,9%)
PAD	6 (27,3%)	16 (72,7%)	4 (17,4%)	19 (82,6%)
CA	5 (22,7%)	17 (77,3%)	7 (30,4%)	16 (69,6%)
IMC	14 (63,6%)	8 (36,4%)	13 (56,5%)	10 (43,5%)
Glicemia		22 (100%)		22 (100%)
Insulina	4 (18,2%)	18 (81,8%)	12 (54,5%)	10 (45,5%)
HOMA-IR	4 (20%)	16 (80%)	12 (54,5%)	10 (45,5%)
PCRas	14 (63,6%)	8 (36,4%)	15 (68,2%)	7 (31,8%)
COLT	2 (9,5%)	19 (90,5%)	7 (31,8%)	15 (68,2%)
HDL	7 (33,3%)	14 (66,7%)	6 (27,3%)	16 (72,7%)
LDL	1 (4,8%)	20 (95,2%)	5 (22,7%)	17 (77,3%)
Tgl	1 (4,8%)	20 (95,2%)	2 (9,1%)	20 (90,9%)
VLDL	1 (4,5%)	21 (95,5%)		23 (100%)

10.5 Anexo F - Comparação das diversas variáveis entre os diferentes grupos de idade

		grupo				p-valor	OR	I.C. (95%)	
		adulto		pediátrico				inferior	superior
		n	%	n	%				
Gênero	feminino	17	38,6%	23	51,1%	0,237	0,60	0,26	1,40
	masculino	27	61,4%	22	48,9%				
PAS	não alterado	34	77,3%	35	77,8%	0,954	0,97	0,36	2,63
	alterado	10	22,7%	10	22,2%				
PAD	não alterado	35	79,5%	35	77,8%	0,839	1,11	0,40	3,07
	alterado	9	20,5%	10	22,2%				
CA	não alterado	30	68,2%	33	73,3%	0,593	0,78	0,31	1,95
	alterado	14	31,8%	12	26,7%				
IMC	não alterado	15	34,1%	18	40,0%	0,564	0,78	0,33	1,84
	alterado	29	65,9%	27	60,0%				
Glicemia	não alterado	44	100,0%	44	100,0%	***			
Insulina	não alterado	35	79,5%	28	63,6%	0,098	2,22	0,85	5,78
	alterado	9	20,5%	16	36,4%				
HOMA IR	não alterado	37	84,1%	26	61,9%	0,020	3,25	1,17	9,02
	alterado	7	15,9%	16	38,1%				
PCRS	não alterado	10	22,7%	15	34,1%	0,237	0,57	0,22	1,46
	alterado	34	77,3%	29	65,9%				
Colesterol Total	não alterado	30	68,2%	34	79,1%	0,250	0,57	0,21	1,50
	alterado	14	31,8%	9	20,9%				
HDL	não alterado	24	54,5%	30	69,8%	0,143	0,52	0,22	1,25
	alterado	20	45,5%	13	30,2%				
LDL	não alterado	32	72,7%	37	86,0%	0,125	0,43	0,15	1,28
	alterado	12	27,3%	6	14,0%				
Tgl	não alterado	37	84,1%	40	93,0%	0,314	0,40	0,10	1,65
	alterado	7	15,9%	3	7,0%				
VLDL	não alterado	43	97,7%	44	97,8%	>0,999	0,98	0,06	16,13
	alterado	1	2,3%	1	2,2%				

10.6 Anexo G - Comparação das diversas variáveis entre os diferentes grupos de idade e gênero

	Grupo																
	Adulto						Pediatrico										
	feminino n	%	masculino n	%	Valor de p	OR	I.C. (95%) Inferior	Superior	feminino n	%	masculino n	%	Valor de p	OR	I.C. (95%) Inferior	Superior	
PAS	17	100,0%	17	63,0%	0,004*				17	73,9%	18	81,8%	0,722	1,29	0,56	2,93	
	alterado		10	37,0%					6	26,1%	4	18,2%					
PAD	17	100,0%	18	66,7%	0,008*				19	82,6%	16	72,7%	0,491	0,76	0,41	1,42	
	alterado		9	33,3%					4	17,4%	6	27,3%					
CA	6	35,3%	24	88,9%	<0,001	0,07	0,01	0,32	16	69,6%	17	77,3%	0,559	0,67	0,18	2,56	
	alterado	11	64,7%	3	11,1%				7	30,4%	5	22,7%					
IMC	5	29,4%	10	37,0%	0,603	0,71	0,19	2,61	10	43,5%	8	36,4%	0,626	1,35	0,41	4,46	
	alterado	12	70,6%	17	63,0%				13	56,5%	14	63,6%					
Glicemia	17	100,0%	27	100,0%	***				22	100,0%	22	100,0%	***				
	alterado	13	76,5%	22	81,5%	0,716	0,74	0,17	3,25	10	45,5%	18	81,8%	0,012	0,19	0,05	0,73
Insulina	4	23,5%	5	18,5%					12	54,5%	4	18,2%					
HOMA IR	15	88,2%	22	81,5%	0,689	1,70	0,29	9,97	10	45,5%	16	80,0%	0,021	0,21	0,05	0,83	
	alterado	2	11,8%	5	18,5%				12	54,5%	4	20,0%					
PCRS	4	23,5%	6	22,2%	>0,999	1,08	0,25	4,55	7	31,8%	8	36,4%	0,750	0,82	0,23	2,85	
	alterado	13	76,5%	21	77,8%				15	68,2%	14	63,6%					
CoIT	17	100,0%	13	48,1%	<0,001*				15	68,2%	19	90,5%	0,132	2,51	0,71	8,85	
	alterado	1	5,9%	14	51,9%				7	31,8%	2	9,5%					
HDL	9	52,9%	15	55,6%	0,865	0,90	0,27	3,04	16	72,7%	14	66,7%	0,665	1,33	0,36	4,92	
	alterado	8	47,1%	12	44,4%				6	27,3%	7	33,3%					
LDL	16	94,1%	16	59,3%	0,015	11,00	1,27	95,50	17	77,3%	20	95,2%	0,185	0,17	0,02	1,60	
	alterado	1	5,9%	11	40,7%				5	22,7%	1	4,8%					
Tgl	17	100,0%	20	74,1%	0,032*				20	90,9%	20	95,2%	>0,999	1,50	0,29	7,66	
	alterado		7	25,9%					2	9,1%	1	4,8%					
VLDL	17	100,0%	26	96,3%	>0,999*				23	100,0%	21	95,5%	0,489*				
	alterado		1	3,7%					1	4,5%							

* não foi possível calcular os valores de OR, pois havia categorias vazias

10.7 Anexo H - Comparação das diversas variáveis entre os diferentes grupos de IMC

		IMC				p-valor	OR	I.C. (95%)	
		não alterado		alterado				inferior	superior
		n	%	n	%				
grupo	adulto	15	45,50%	29	51,80%	0,564	0,78	0,33	1,84
	Pediátrico	18	54,50%	27	48,20%				
gênero	feminino	15	45,50%	25	44,60%	0,941	1,03	0,44	2,45
	masculino	18	54,50%	31	55,40%				
PAS	não alterado	30	90,90%	39	69,60%	0,02	4,36	1,17	16,26
	alterado	3	9,10%	17	30,40%				
PAD	não alterado	31	93,90%	39	69,60%	0,007	6,76	1,45	31,49
	alterado	2	6,10%	17	30,40%				
CA	não alterado	33	100,00%	30	53,60%	<0,001*			
	alterado			26	46,40%				
Glicemia	não alterado	32	100,00%	56	100,00%	***			
Insulina	não alterado	29	90,60%	34	60,70%	0,003	6,25	1,7	23,04
	alterado	3	9,40%	22	39,30%				
HOMA IR	não alterado	27	90,00%	36	64,30%	0,01	5	1,35	18,57
	alterado	3	10,00%	20	35,70%				
PCRS	não alterado	12	37,50%	13	23,20%	0,153	1,98	0,77	5,12
	alterado	20	62,50%	43	76,80%				
Colesterol Total	não alterado	27	84,40%	37	67,30%	0,081	2,63	0,87	7,96
	alterado	5	15,60%	18	32,70%				
HDL	não alterado	22	68,80%	32	58,20%	0,327	1,58	0,63	3,97
	alterado	10	31,30%	23	41,80%				
LDL	não alterado	28	87,50%	41	74,50%	0,15	2,39	0,71	8,02
	alterado	4	12,50%	14	25,50%				
Tgl	não alterado	31	96,90%	46	83,60%	0,085	6,07	0,73	50,31
	alterado	1	3,10%	9	16,40%				
VLDL	não alterado	33	100,00%	54	96,40%	0,528			
	alterado			2	3,60%				

10.8 Anexo I - Comparação das diversas variáveis entre os diferentes grupos de PAS

		PAS				p-valor	OR	I.C. (95%)	
		não alterado		alterado				inferior	superior
		n	%	n	%				
Grupo	Adulto	34	49,3%	10	50,0%	0,954	0,97	0,36	2,63
	Pediátrico	35	50,7%	10	50,0%				
Gênero	feminino	34	49,3%	6	30,0%	0,127	2,27	0,78	6,58
	masculino	35	50,7%	14	70,0%				
PAD	não alterado	66	95,7%	4	20,0%	<0,001	88,00	17,88	433,03
	alterado	3	4,3%	16	80,0%				
CA	não alterado	48	69,6%	15	75,0%	0,638	0,76	0,24	2,37
	alterado	21	30,4%	5	25,0%				
IMC	não alterado	30	43,5%	3	15,0%	0,020	4,36	1,17	16,26
	alterado	39	56,5%	17	85,0%				
Glicemia	não alterado	68	100,0%	20	100,0%	***			
Insulina	não alterado	50	73,5%	13	65,0%	0,457	1,50	0,52	4,34
	alterado	18	26,5%	7	35,0%				
HOMA IR	não alterado	50	75,8%	13	65,0%	0,341	1,68	0,57	4,94
	alterado	16	24,2%	7	35,0%				
PCRS	não alterado	20	29,4%	5	25,0%	0,701	1,25	0,40	3,90
	alterado	48	70,6%	15	75,0%				
Colesterol Total	não alterado	56	83,6%	8	40,0%	<0,001	7,64	2,53	23,03
	alterado	11	16,4%	12	60,0%				
HDL	não alterado	42	62,7%	12	60,0%	0,828	1,12	0,40	3,11
	alterado	25	37,3%	8	40,0%				
LDL	não alterado	58	86,6%	11	55,0%	0,004	5,27	1,71	16,27
	alterado	9	13,4%	9	45,0%				
Tgl	não alterado	63	94,0%	14	70,0%	0,008	6,75	1,68	27,14
	alterado	4	6,0%	6	30,0%				
VLDL	não alterado	67	97,1%	20	100,0%	>0,999*			
	alterado	2	2,9%						

* não foi possível calcular os valores de OR, pois havia categorias vazias

10.9 Anexo J - Comparação das diversas variáveis entre os diferentes grupos de PAD

		PAD				p-valor	OR	I.C. (95%)	
		não alterado		alterado				inferior	superior
		n	%	n	%				
Grupo	Adulto	35	50,0%	9	47,4%	0,839	1,11	0,40	3,07
	Pediátrico	35	50,0%	10	52,6%				
gênero	feminino	36	51,4%	4	21,1%	0,018	3,97	1,20	13,16
	masculino	34	48,6%	15	78,9%				
PAS	não alterado	66	94,3%	3	15,8%	<0,001	88,00	17,88	433,03
	alterado	4	5,7%	16	84,2%				
CA	não alterado	49	70,0%	14	73,7%	0,754	0,83	0,27	2,61
	alterado	21	30,0%	5	26,3%				
IMC	não alterado	31	44,3%	2	10,5%	0,007	6,76	1,45	31,49
	alterado	39	55,7%	17	89,5%				
Glicemia	não alterado	69	100,0%	19	100,0%	***			
Insulina	não alterado	50	72,5%	13	68,4%	0,729	1,21	0,40	3,66
	alterado	19	27,5%	6	31,6%				
HOMA IR	não alterado	50	74,6%	13	68,4%	0,590	1,36	0,45	4,13
	alterado	17	25,4%	6	31,6%				
PCRS	não alterado	21	30,4%	4	21,1%	0,422	1,64	0,49	5,54
	alterado	48	69,6%	15	78,9%				
Colesterol Total	não alterado	57	82,6%	7	38,9%	<0,001	7,46	2,40	23,20
	alterado	12	17,4%	11	61,1%				
HDL	não alterado	44	63,8%	10	55,6%	0,522	1,41	0,49	4,03
	alterado	25	36,2%	8	44,4%				
LDL	não alterado	58	84,1%	11	61,1%	0,049	3,36	1,07	10,56
	alterado	11	15,9%	7	38,9%				
Tgl	não alterado	65	94,2%	12	66,7%	0,004	8,13	1,99	33,18
	alterado	4	5,8%	6	33,3%				
VLDL	não alterado	68	97,1%	19	100,0%	>0,999*			
	alterado	2	2,9%						

* não foi possível calcular os valores de OR, pois havia categorias vazias

10.10 Anexo K - Comparação das diversas variáveis entre os diferentes grupos de PCR

		PCR				p-valor	OR	I.C. (95%)	
		não alterado		alterado				inferior	superior
		n	%	n	%				
Grupo	Adulto	10	40,0%	34	54,0%	0,237	0,57	0,22	1,46
	Pediátrico	15	60,0%	29	46,0%				
Gênero	feminino	11	44,0%	28	44,4%	0,970	0,98	0,39	2,50
	masculino	14	56,0%	35	55,6%				
PAS	não alterado	20	80,0%	48	76,2%	0,701	1,25	0,40	3,90
	alterado	5	20,0%	15	23,8%				
PAD	não alterado	21	84,0%	48	76,2%	0,422	1,64	0,49	5,54
	alterado	4	16,0%	15	23,8%				
CA	não alterado	22	88,0%	40	63,5%	0,023	4,22	1,14	15,64
	alterado	3	12,0%	23	36,5%				
IMC	não alterado	12	48,0%	20	31,7%	0,153	1,98	0,77	5,12
	alterado	13	52,0%	43	68,3%				
Glicemia	não alterado	25	100,0%	63	100,0%	***			
Insulina	não alterado	22	88,0%	41	65,1%	0,032	3,93	1,06	14,62
	alterado	3	12,0%	22	34,9%				
HOMA IR	não alterado	20	87,0%	43	68,3%	0,083	3,10	0,82	11,66
	alterado	3	13,0%	20	31,7%				
Colesterol Total	não alterado	23	92,0%	41	66,1%	0,013	5,89	1,27	27,41
	alterado	2	8,0%	21	33,9%				
HDL	não alterado	17	68,0%	37	59,7%	0,469	1,44	0,54	3,83
	alterado	8	32,0%	25	40,3%				
LDL	não alterado	25	100,0%	44	71,0%	0,002*			
	alterado			18	29,0%				
Tgl	não alterado	24	96,0%	53	85,5%	0,269	4,08	0,49	34,00
	alterado	1	4,0%	9	14,5%				
VLDL	não alterado	25	100,0%	61	96,8%	>0,999*			
	alterado			2	3,2%				

* não foi possível calcular os valores de OR, pois havia categorias vazias

11 REFERÊNCIAS

11 REFERÊNCIAS

1. WHO Preventing Chronic Diseases 2005. Available from: <http://www.who.int/chp/en/>.
2. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012 Jul 21;380(9838):219-29.
3. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
4. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118:2243-51.
5. SIM/DATASUS/MS 2011. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?idb2012/c08.def>.
6. World Health Organization. 65th World Health Assembly document A65/54: Second report of Committee A. [cited 2013 Nov 01]. Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA65/A65_54-en.pdf.
7. Popkin BM. Nutritional patterns and transitions. *Popul Dev Rev*. 1993; 19:138–57.
8. Popkin BM. The nutrition transition and its health implications in lower income countries. *Public Health Nutr*. 1998;1:5–21.
9. Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *Lancet*. 2002;360(9331):473-82.
10. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, Lamb M, Flegal KM. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007–2008. *JAMA*. 2010;303(3):242–9.
11. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2004 with Chartbook on Trends in the Health of Americans [pdf 3.8M]. Hyattsville, MD; 2004.

12. Janssen I, Katzmarzyk PT, Boyce WF, Vereecken C, Mulvihill C, Roberts C, Currie C, Pickett W; Health Behaviour in School-Aged Children Obesity Working Group. Comparison of overweight and obesity prevalence in school-aged youth from 34 countries and their relationships with physical activity and dietary patterns. *Obes Rev*. 2005 May;6(2):123-32.
13. Barros MBA, Cesar CLG, Carandina L, Goldbaum M. *As dimensões da saúde – inquérito populacional em Campinas*. São Paulo: Hucitec; 2008. p. 135-42.
14. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999;103:1175-82.
15. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation*. 2004;109(21 suppl 1):II27–33.
16. Zhu W, Huang X, He J, Li M, Neubauer H. Arterial intima media thickening and endothelial dysfunction in obese Chinese children. *Eur J Pediatr*. 2005;164:337–44.
17. Eisenmann JC, Katzmarzyk PT, Perusse L, Tremblay A, Després JP, Bouchard C. Aerobic fitness, body mass index, and CVD risk factors among adolescents: the Québec family study. *Int J Obes*. 2005;29:1077-83.
18. Groner JA, Joshi M, Bauer JA. Pediatric precursors of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006;118:1683-91.
19. Barbeau P, Litaker MS, Woods KF, Lemmon CR, Humphries MC, Owens S, et al. Hemostatic and inflammatory markers in obese youths: effects of exercise and adiposity. *J Pediatr*. 2002;141:415-20.
20. Halle M, Korsten-Reck U, Wolfarth B, Berg A. Low-grade systemic inflammation in overweight children: impact of physical fitness. *Exerc Immunol Rev*. 2004;10:66-74.
21. Guimarães DED, Sardinha FLC, Mizurini DM, Carmo MGT. Adipocinas: uma nova visão do tecido adiposo. *Rev Nutr*. 2007;20:549-59.
22. Charakida M, Donald AE, Terese M. Endothelial dysfunction in childhood infection. *Circulation*. 2005;111:1660-5.
23. Jarvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M, Paakkunainen U, Viikari J, Hartiala J, Lehtimäki T, Simell O, Raitakari OT. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1323–8.

24. Osganian SK, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm E, Cutler JA, Feldman HA, Montgomery DH, Webber LS, Lytle LA, Bausserman L, Nader PR. Distribution of and factors associated with serum homocysteine levels in children: Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health. *JAMA*. 1999;281:1189–96.
25. Friedman N, Fanning EL. Overweight and obesity: an overview of prevalence, clinical impact, and economic impact. *Dis Manag*. 2004;7(Suppl 1):S1-6.
26. Dublin LI. *Blood Pressure: Report of the Joint Committee on Mortality of the Association of Life Insurance Medical Directors and the Actuarial Society of America*. New York, NY: Society of Actuaries; 1925.
27. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the Muscatine Study. *Circulation*. 2001;104:2815–9.
28. Lamon-Fava S, Wilson PWF, Schaefer EJ. Impact of body mass index on coronary heart disease risk factors in men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:1509-15.
29. Watson E. 2013. Available from: <http://newsroom.heart.org/news/childhood-obesity-may-quadruple-high-blood-pressure-risk-in-adulthood>.
30. Canale MP, Manca di Villahermosa S, Martino G, Rovella V, Noce A, De Lorenzo A, Di Daniele N. Obesity-related metabolic syndrome: mechanisms of sympathetic overactivity. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:865965.
31. Geary DF, Schaefer F. *Comprehensive pediatric nephrology*. Mosby; 2008.
32. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:555-76.
33. Fonseca CT, Amaral DM, Ribeiro MG, Beserra IC, Guimarães MM. Insulin resistance in adolescents with Down syndrome: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2005;5:6.
34. Fernhall B. "Mental retardation". In: *ACSM's exercise management for persons with chronic diseases and disabilities*. American College of Sports Medicine. 1997;38:221-6. Human Kinetics.

35. Luke A, Roizen NJ, Sutton M, Schoeller DA. Energy expenditure in children with Down syndrome: correcting metabolic rate for movement. *J Pediatr.* 1994;125:829-38.
36. Luke A, Sutton M, Schoeller DA, Roizen NJ. Nutrient intake and obesity in prepubescent children with Down syndrome. *J Am Diet Assoc.* 1996;96:1262.
37. Rimmer JH, Heller T, Wang E, Valerio I. Improvements in physical fitness in adults with Down syndrome. *Am J Ment Retard.* 2004;109:165-74.
38. Eberhard Y, Eterradosi J, Debû B. Biological Changes induced by physical activity in individuals with Down's syndrome. *Adap Phys Act Quarterly.* 1997;14:166-75.
39. Dörner K, Gaethke AS, Tolksdorf M, Schumann KP, Gustmann H. Cholesterol fractions and triglycerides in children and adults with Down's syndrome. *Clin Chim Acta.* 1984;142:307-11.
40. Corsi MM, Malavazos AE, Passoni D, Licastro F. LDL receptor expression on T lymphocytes in old patients with Down syndrome. *Immun Ageing.* 2005 Feb 10;2(1):3.
41. Adelekan T, Magge S, Shults J, Stallings V, Stettler N. Lipid profiles of children with Down syndrome compared with their siblings. *Pediatrics.* 2012 Jun;129(6):e1382-7.
42. Merrick J. Aspects of Down syndrome. *Int J Adolesc Med Health.* 2000a;12:5-17.
43. Merrick J. *Survey of Medical Clinics - 1999.* Office of the Medical Director, Division for Mental Retardation, Ministry of Labour and Social Affairs, Jerusalem, Israel; 2000b.
44. Brown R, Taylor J, Matthews B. Quality of life - ageing and Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract.* 2001;6:111-6.
45. Bagatin E, Kamamoto CS, Guadanhim LR, Sanudo A, Dias MC, Barraviera IM, Colombo FC. Prevalence of acne vulgaris in patients with Down syndrome. *Dermatology.* 2010;220:333-9.
46. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA.* 2003;289:2560-72.

47. 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:e500-3.
48. Penrose LS. The incidence of mongolism in the general population. *J Ment Sci*. 1949;95:685-8.
49. Carr J. Annotation: Long Term outcome for people with Down syndrome. *J Child Psychol Psychiat*. 1994;35:425-39.
50. Kucik JE, Shin M, Siffel C, Marengo L, Correa A. Trends in Survival Among Children With Down Syndrome in 10 Regions of the United States. *Pediatrics*. 2013;131:1e27-e36.
51. Zigman WB. Atypical aging in down syndrome. *Dev Disabil Res Rev*. 2013 Aug;18:51-67.
52. Weijerman ME, de Winter JP. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. *Eur J Pediatr*. 2010;169:1445-52.
53. Christianson AL, Kromberg JG, Viljoen E. Clinical features of Black African neonates with Down's syndrome. *East Afr Med J*. 1995;72:306-10.
54. Shin M, Besser LM, Kucik JE, Lu C, Siffel C, Correa A. Prevalence of Down syndrome among children and adolescents in 10 regions of the United States. *Pediatrics*. 2009;124:1565-71.
55. Schieve LA, Boulet SL, Boyle C, Rasmussen SA, Schendel D. Health of children 3 to 17 years of age with Down syndrome in the 1997-2005 national health interview survey. *Pediatrics*. 2009;123:e253-60.
56. Saraiva D, Timerman A, Saraiva JFK, Avezum A, Mendes JRZ. Blood pressure profile in a student population from the metropolitan area of Campinas Brazil. *J Heart Dis*. 2012;9:54.
57. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation*. 2008;117:3171-80.
58. Schulze MB, Rimm EB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Hu FB. C-reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:889-94.
59. Ineu ML, Manenti E, Costa JLV, Moriguchi E. Manejo da HDL: avanços recentes e perspectivas além da redução de LDL. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87:718-24.

60. Klouche M. Estrogens in human vascular diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1089:431-43.
61. Serés A. *Síndrome de Down de A-Z*. Campinas: Editora Saberes; 2011.
62. IBGE - Despesas, rendimento e condições de vida no Brasil 2008-2009; In: Pesquisa de Orçamentos Familiares IBGE.
63. Saraiva JFK, Timerman A, Saraiva A, Avezum A, Mendes JRZ. Prevalence of excess body weight in a student population of the city of Campinas Brazil. *J Heart Dis.* 2012;9(36):27.
64. Dildy GA, G Marc Jackson GM, Gary K, Fowers GK, Bryan T, Oshiro BT, Michael W, Varner MW, Clark SL. *Very advanced maternal age: pregnancy after age 45*. Presented at the Forty-third Annual Meeting of The American College of Obstetricians and Gynecologists, San Francisco, California. 1995 May;8-10.
65. Alexander GR, Cornely DA. Prenatal care utilization: its measurement and relationship to pregnancy outcome. *Am J Prev Med.* 1987;3:243-53.