






# Critério da Associação Brasileira de Nutrologia para diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica em crianças e adolescentes

## *Criterion of the Brazilian Association of Nutrology for the Diagnosis and Treatment of Metabolic Syndrome in Children and Adolescents*

Carlos Alberto Nogueira-de-Almeida<sup>1</sup> Thiago Santos Hirose<sup>2</sup> Renato Augusto Zorzo<sup>3</sup>  
Karla Cristina Malta Vilanova<sup>4</sup> Durval Ribas-Filho<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil

<sup>2</sup> Departamento de Endocrinologia Pediátrica, Sociedade de Pediatria de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>3</sup> Departamento de Nutrição, Sociedade de Pediatria de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>4</sup> Departamento de Pediatria, Centro Universitário UniFacid Wyden, Teresina, PI, Brasil

<sup>5</sup> Departamento de Nutrologia, Faculdade de Medicina, Fundação Padre Albino (FAMECA), Catanduva, São Paulo, Brasil

Address for correspondence: Carlos Alberto Nogueira-de-Almeida, MD, MSc, PhD, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil (e-mail: dr.nogueira@me.com).

Int J Nutrol 2020;13:54–68.

### Resumo

**Introdução** Síndrome Metabólica é um conjunto de fatores bioquímicos, fisiológicos, clínicos e metabólicos que se iniciam com a resistência periférica à insulina e que, quando concomitantemente presentes, elevam o risco de desenvolvimento de aterosclerose, eventos cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 e mortalidade por qualquer causa. Em crianças, não há consenso sobre critérios diagnósticos e tratamento, por isso a importância de seu estabelecimento e padronização.

**Objetivo** Publicar um consenso da Associação Brasileira de Nutrologia para diagnóstico e tratamento da Síndrome Metabólica em crianças e adolescentes.

**Métodos** Revisão de literatura e discussão entre os autores.

**Resultados** Para o diagnóstico, recomenda-se o uso dos seguintes parâmetros: excesso de adiposidade corporal, dislipidemia, alteração do perfil glicêmico-insulinêmico e elevação da pressão arterial. Será considerada portadora de síndrome metabólica o adolescente ou a criança, com sete anos de idade ou mais, que apresentar valores alterados em pelo menos 3 dos 4 critérios. Mudanças do estilo de vida, melhora em quantidade e qualidade alimentar e aumento da atividade física são utilizados como terapêutica inicial, sendo que o uso de metformina é indicado para o controle da resistência insulínica quando essas medidas não forem suficientes. Liraglutida pode ser utilizada em maiores de 12 anos para promover perda de peso, sendo a cirurgia bariátrica reservada para casos especiais de obesidade grave.

### Palavras chave

- ▶ obesidade
- ▶ síndrome metabólica
- ▶ crianças
- ▶ adolescentes
- ▶ consenso

**Conclusão** Reconhecimento e tratamento precoces da Síndrome Metabólica em pediatria proporcionam prevenção de eventos adversos cardiovasculares e diabetes nos pacientes e melhora a qualidade de vida dos mesmos e o presente consenso busca padronizar essas condutas.

## Abstract

**Introduction** Metabolic Syndrome is a set of biochemical, physiological, clinical and metabolic factors that start with peripheral insulin resistance and that, when concomitantly present, increase the risk of developing atherosclerosis, cardiovascular events, type 2 diabetes mellitus and mortality from any cause. In children, there is no consensus on diagnostic criteria and treatment, so the importance of their establishment and standardization.

**Objective** To publish a consensus of the Brazilian Association of Nutrology for the diagnosis and treatment of Metabolic Syndrome in children and adolescents.

**Methods** Literature review and discussion among authors.

**Results** For diagnosis, it is recommended to use the following parameters: excess body adiposity, dyslipidemia, alteration of glycemic-insulinemic profile and elevation of blood pressure. Adolescents and children aged seven years or older will be diagnosed with metabolic syndrome if present altered values in at least 3 of the 4 criteria. Lifestyle modifications, improvement in the quantity and quality of food and increased physical activity are used as initial therapy and the use of metformin is indicated for the control of insulin resistance when those strategies will be not sufficient. Liraglutide can be used in people over 12 years of age to promote weight loss and bariatric surgery is reserved for special cases of severe obesity.

**Conclusion** Early recognition and treatment of Metabolic Syndrome among children and adolescents provide prevention of cardiovascular adverse events and diabetes in patients and improves their quality of life and the present consensus seeks to standardize these conducts.

## Keywords

- ▶ obesity
- ▶ metabolic syndrome
- ▶ children
- ▶ adolescents
- ▶ consensus

## Introdução

O conceito de Síndrome Metabólica (SM) foi primeiramente citado em 1988 pelo médico endocrinologista e docente da Universidade de Stanford, Prof. Gerald Reaven. À ocasião, o autor descreveu uma síndrome caracterizada por resistência insulínica, hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2.<sup>1</sup> A definição original não incluía obesidade abdominal, critério posteriormente incluído para o diagnóstico.<sup>2,3</sup>

Atualmente, a SM é definida como um conjunto de fatores bioquímicos, fisiológicos, clínicos e metabólicos que, quando concomitantemente presentes, elevam sobremaneira o risco de desenvolvimento de aterosclerose, eventos cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 e mortalidade por qualquer causa.<sup>4</sup> No Brasil, a Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, iniciativa que levou em consideração dados de mais de 59.000 pessoas de todas as regiões do país, demonstrou prevalência de SM de 5,8% e 23,2% entre pessoas com idade entre 18-59 anos e com 60 anos ou mais, respectivamente. Os fatores associados a maior risco de desenvolvimento foram sedentarismo, excesso de peso e gênero feminino; e os antecedentes mórbidos mais frequentemente associados foram insuficiência renal crônica, acidente vascular cerebral e doenças cardiovasculares.<sup>5</sup>

Quanto mais precocemente as alterações metabólicas ocorrem, maior o risco de o seu impacto negativo resultar em processos deletérios por toda a vida do indivíduo. Isto porque o funcionamento do metabolismo humano resulta do somatório do potencial genético com as interações ambientais.<sup>6</sup> Desde o ambiente intrauterino, o ser humano está susceptível à influência externa, de forma que estímulos nutricionais, ambientais, emocionais e físicos da gestante são capazes de interagir com o DNA em formação por meio dos eventos epigenéticos.<sup>7</sup> Quando esses estímulos, em especial nutricionais, ocorrem em período sensível dos eventos epigenéticos, os impactos são mais consistentes e duradouros. Tal intervalo, também chamado de janela de oportunidades, situa-se entre a concepção e o final do segundo ano de vida, os chamados primeiros 1.000 dias de vida.<sup>8,9</sup>

Todos esses dados chamam atenção sobre a importância do reconhecimento da SM, bem como de seu diagnóstico e intervenção, precocemente na vida,<sup>10</sup> evitando-se a inércia terapêutica. O evento primário disparador dos processos fisiopatológicos que resultam na SM é a resistência insulínica (RI).<sup>3,4</sup> A insulina tem papel fisiológico amplo no metabolismo humano, exercendo influência nas rotas metabólicas dos três macronutrientes: carboidratos, proteínas e lipídeos. A RI é uma situação em que existe demanda do tecido periférico por

concentrações mais elevadas de insulina para que a glicemia seja mantida dentro dos limites de normalidade. O evento apresenta elevada carga genética, mas, em geral, é disparado pela condição de excesso de adiposidade abdominal.<sup>11</sup> O tecido adiposo abdominal libera ácidos graxos livres e hormônios na corrente sanguínea, levando ao aumento de depósito de lipídeos no tecido muscular e em vísceras. Marcadores inflamatórios, como IL-6, TNF $\alpha$  e Proteína C Reativa se elevam na circulação. Tais eventos favorecem o desenvolvimento de aterosclerose, hipertensão arterial, esteatose hepática e dificuldade na captação periférica de glicose.<sup>4,12</sup>

De uma forma ideal, a avaliação da RI é feita utilizando-se o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, que é um método complexo e desconfortável ao paciente, sendo inviável de ser realizado em larga escala.<sup>13</sup> Na prática clínica, a avaliação da RI pode ser feita através de modelos matemáticos, como o HOMA-IR ou índice de QUICK, que levam em consideração as dosagens séricas de glicemia e insulina. Estas avaliações, em última análise, fazem referência à capacidade da insulina de otimizar a captação de glicose nos tecidos periféricos, como muscular e adiposo, e o seu efeito inibidor da gliconeogênese hepática.<sup>3</sup>

Em adultos, não há um consenso sobre os critérios diagnósticos de SM, existindo pelo menos três propostas diferentes.<sup>3</sup>

O **Quadro 1** mostra os principais critérios utilizados para diagnóstico de SM em adultos.<sup>3,4</sup>

Apesar da relevância do “cluster” de eventos que compõe o diagnóstico de SM, é importante a compreensão de que cada um desses parâmetros, individualmente, já indicaria necessidade de intervenções para o paciente portador. Os níveis glicêmicos aumentados precedem a evolução para pré-diabetes e diabetes melitos tipo 2 (DM2), doença de alto risco para complicações como nefropatia, retinopatia e neuropatia, além do maior risco de doenças cardíacas e cerebrovasculares.<sup>3</sup> A dislipidemia, caracterizada tanto pelos níveis elevados de triglicérides (hipertrigliceridemia) ou baixos de HDL-Coles-

terol (hipoalfalipoproteinemia), assim como a hipertensão arterial, são fatores importantes de elevação de risco para doença aterosclerótica e eventos cardiovasculares.<sup>14</sup>

Quando esses parâmetros estão presentes conjuntamente em critérios determinantes de SM, o risco de desenvolvimento de doença aterosclerótica cardiovascular está potencializado, assim como o de mortalidade geral. Vários estudos já demonstraram que, quando instalada em idade pediátrica, a SM já é capaz de levar a alterações metabólicas preditivas de morbimortalidade futura.<sup>3</sup>

A obesidade, que é a causa mais comum de resistência insulínica em crianças, também está associada a dislipidemia, DM2 e complicações vasculares a longo prazo. Em amostra de adolescentes nos Estados Unidos, avaliados no NHANES III, realizado entre 1988 e 1994, a prevalência de síndrome metabólica foi de 6,8% entre adolescentes com sobrepeso e 28,7% entre obesos.<sup>15</sup> No entanto, essas taxas podem subestimar a extensão atual do problema, porque tanto a magnitude quanto a prevalência da obesidade infantil aumentaram nas últimas décadas.

Conforme consenso publicado pela *Endocrine Society*,<sup>16</sup> crianças e adolescentes com Índice de Massa Corporal (IMC) acima do percentil 85 (equivalente a +1 desvio-padrão do z-score) devem ser pesquisados para as seguintes comorbidades: pré-diabetes/DM2, dislipidemia, pré-hipertensão/hipertensão, doença hepática gordurosa não-alcoólica, síndrome do ovário policístico, apneia do sono e doenças psiquiátricas.

De acordo com o critério utilizado para a estimativa de prevalência de síndrome metabólica em crianças, há uma variação nessa porcentagem, por isso a importância de um critério a ser estabelecido para a população pediátrica.

A prevalência de SM entre crianças e adolescentes de 10 a 18 anos foi avaliada no norte do México em 2004, em estudo transversal, com objetivos de buscar uma definição para o diagnóstico precoce na adolescência.<sup>17</sup> A estimativa atendeu aos critérios ATP III (*National Cholesterol Education Program*

**Quadro 1** Diferentes critérios de SM em adultos

Parâmetros	NCEP	IDF 2006	OMS 1999
Obrigatório	-	CA $\geq$ 94cm ( $\sigma$ ) CA $\geq$ 80cm ( $\varphi$ ) CA $\geq$ 90cm ( $\sigma$ asiáticos)	RI, intolerância à glicose ou DM
Número de critérios	$\geq$ 3 dos abaixo	$\geq$ 2 dos abaixo	$\geq$ 2 dos abaixo
Glicose de jejum	$\geq$ 100mg/dL ou em tratamento	$\geq$ 100mg/dL ou diagnóstico de DM2	-
HDL-Colesterol	< 40mg/dL ( $\sigma$ ) < 50mg/dL ( $\varphi$ )	< 40mg/dL ( $\sigma$ ) < 50mg/dL ( $\varphi$ )	< 35mg/dL ( $\sigma$ ) < 40mg/dL ( $\varphi$ )
Triglicérides	$\geq$ 150mg/dL ou em tratamento	$\geq$ 150mg/dL ou em tratamento	$\geq$ 150mg/dL ou em tratamento
Obesidade central	CA $\geq$ 102cm ( $\sigma$ ) CA $\geq$ 88cm ( $\varphi$ )	-	RCQ > 0,9 ( $\sigma$ ) RCQ > 0,85 ( $\sigma$ ) Ou IMC > 30kg/m <sup>2</sup>
Hipertensão arterial	PAS $\geq$ 130mmHg PAD $\geq$ 85mmHg Ou em tratamento	PAS $\geq$ 130mmHg PAD $\geq$ 85mmHg Ou em tratamento	PAS $\geq$ 140mmHg PAD $\geq$ 90mmHg

Abbreviations: CA, Circunferência abdominal; DM, Diabetes mellitus; IDF, International Diabetes Federation; NCEP, National Cholesterol Education Program; OMS, Organização Mundial da Saúde; PAD, Pressão arterial diastólica; PAS, Pressão arterial sistólica.

*Third Adult Treatment Panel*), OMS (Organização Mundial de Saúde), *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), e o *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR). Para isso, o *Research Group on Diabetes and Chronic Illnesses* (REGODCI) modificou os critérios de adultos de acordo com a referência do relatório do *National Cholesterol Education Pediatric Panel*, o Relatório de Bloomgarden, sobre DM2 em jovens e o relatório sobre o diagnóstico e tratamento da hipertensão na infância. A definição REGODCI é baseada na avaliação clínica (história familiar de obesidade, DM2 e/ou hipertensão, peso ao nascer, pressão arterial e IMC de crianças e adolescentes) e na avaliação dos níveis de glicose, triglicérides e HDL colesterol. A prevalência da SM, segundo o ATP III, AACE, OMS, EGIR e definições REGODCI foi de 6,5%, 7,7%, 4,5%, 3,8% e 7,8% (6,1–9,5), respectivamente.<sup>17</sup>

Em 2008 foi realizado estudo transversal em duas etapas, no município de Embu, estado de São Paulo, que avaliou SM e fatores associados entre escolares pré-púberes.<sup>18</sup> Na primeira fase, o estado nutricional, a pressão arterial e antecedentes pessoal e familiares para doenças cardiovasculares foram coletados. Na segunda fase, participaram os alunos com pelo menos um dos seguintes critérios: obesidade, história pessoal ou familiar de DM2. A SM foi definida pelos critérios do ATP III e da OMS. As prevalências de SM pelo ATP III e OMS foram 9,3% e 1,9%. Entre os obesos, a SM estava presente em 25,8% (ATP) e 5,2% (OMS). Crianças eutróficas apresentaram: HDL baixo (23,6%), hiperglicemia (3,6%), HOMA-IR (0,9%) e SM pelo ATP (0,9%).<sup>18</sup>

Estudo de Pinho et al,<sup>19</sup> publicado em 2012, mostrou que adolescentes com sobrepeso/obesidade apresentaram níveis maiores de pressão arterial, glicose, triglicérides, ácido úrico, PAI-1, fibrinogênio e insulina e níveis menores de colesterol-HDL em relação ao grupo controle. A análise de alterações e formação de *clusters* de fatores de risco demonstrou que 76,7% das adolescentes do grupo sobrepeso/obesidade apresentaram dois ou mais fatores de risco relacionados à síndrome metabólica, enquanto 79,5% das adolescentes do grupo controle apresentaram nenhuma ou apenas uma alteração.

Avaliação da resistência à insulina através do HOMA-IR para o diagnóstico SM em adolescentes e a análise sobre se a RI está relacionada com fatores genéticos, biológicos e ambientais foi publicada em 2015, em estudo realizado com 667 adolescentes ( $16,8 \pm 0,3$  anos) que viviam na área urbana de Santiago, no Chile. Foi determinado o corte ideal de HOMA-IR para diagnosticar SM segundo o critério de 2007 da *International Diabetes Federation* (IDF), no qual RI foi definida como valores de HOMA-IR acima de 2,6. Dos participantes, 16% eram obesos e 9,4% preencheram os critérios para SM. Com base nesse valor, 16,3% dos participantes possuíam RI. Adolescentes com RI tiveram prevalência significativamente maior de obesidade, obesidade abdominal, hiperglicemia de jejum e SM em comparação para aqueles que não tinham RI. História familiar de diabetes tipo 2, sarcopenia, obesidade e baixa adiponectinemia, aumentaram significativamente o risco de RI e, entre adolescentes, HOMA-IR  $\geq 2,6$  foi associado a maior risco cardiometabólico.<sup>20</sup>

Outro grupo de risco que merece ser discutido são os pequenos para a idade gestacional (PIG). Por definição, PIG é considerado quando o peso e/ou comprimento ao nascer está

abaixo de -2,0 DP para a idade gestacional. Cerca de 90% dos pacientes PIG fazem recuperação total ou parcial do ganho de peso e/ou comprimento, sendo que os demais 10% mantêm-se abaixo da curva de crescimento e de seu potencial genético, necessitando do tratamento com hormônio de crescimento (GH); além disto, alguns PIGs podem apresentar uma rápida e precoce progressão no ganho de peso, aumentando em até 3 vezes o risco de obesidade na infância e, conseqüentemente, aumentando os riscos de SM.<sup>21</sup> Vale ressaltar que a restrição de crescimento intra-útero pela privação nutricional sofrida pelos PIGs, levam a um mecanismo adaptativo de alteração da programação metabólica a fim de garantir maior aporte nutricional ao feto; no entanto, este processo pode levar a um quadro de resistência insulínica e obesidade futura.<sup>21</sup>

Ainda não foram definidos valores de corte internacionalmente aceitos em relação à insulinemia de jejum e HOMA para a faixa etária pediátrica. Desde a publicação de Tem e McLaren<sup>22</sup> o valor de 15 microUI/mL tem sido usado, mas sem que estudos na faixa etária pediátrica tenham sido conduzidos no sentido de validá-lo. Outros pontos de corte, como 12, 27 e 30 também já foram sugeridos.<sup>23</sup> Durante a puberdade, ocorrem eventos que se assemelham a uma “resistência insulínica fisiológica”<sup>24–26</sup>. Sendo assim, seria imperativo que os pontos de corte fossem definidos respeitando-se a variação biológica do indicador. Cuartero e colaboradores<sup>27</sup> propuseram o uso de percentil 90 baseados em levantamento que incluiu 372 indivíduos com idades entre um mês e 18 anos, no qual observaram variação importante desses indicadores em relação a estadiamento puberal, idade e sexo. Apesar de bastante adequado, do ponto de vista técnico, a utilização prática, para estudos populacionais, esbarra na dificuldade da avaliação dos critérios de Tanner de todos os pacientes envolvidos e a tendência, nos dias atuais, é que se utilize a correção apenas para idade e sexo.<sup>28</sup> Estudo de nosso grupo,<sup>29</sup> conduzido apenas com indivíduos eutróficos e maturadores médios, mostrou que a insulinemia de jejum varia de maneira muito significativa entre as idades propostas, de forma a pressupor a existência de uma curva, com valores ascendentes até por volta dos 13 aos 15 anos, com posterior queda, tanto para meninos como para meninas. Lee et al, em estudo de 2020, encontraram a mesma distribuição.<sup>28</sup> Devido ao fato de a glicemia de jejum não variar muito na faixa etária pediátrica, muitos autores sugerem que a utilização do HOMA-IR para avaliar a RI seria desnecessária uma vez que o componente da equação que efetivamente varia é a insulinemia, sendo esse parâmetro suficiente para fazer a avaliação<sup>30,31</sup> e, no presente consenso, compartilhamos dessa opinião.

## Critérios existentes em idade pediátrica

Com o aumento do número de casos de obesidade infantil em todo o mundo, a avaliação dos riscos de aparecimento de doenças cardiovasculares na vida adulta é mandatória para o pediatra.<sup>32</sup> A síndrome metabólica (SM) é geralmente definida como um grupo de alterações em parâmetros de saúde que, quando aparecem em conjunto, aumentam o risco de surgimento de algumas doenças, especialmente as cardiovasculares.<sup>33</sup> Considera-se, atualmente, que o quadro é

iniciado com o aparecimento de resistência insulínica, que pode, posteriormente, seguindo seu processo fisiopatológico, culminar em pré-diabetes e DM2 em crianças e adolescentes,<sup>34</sup> além de doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, esteatose hepática, dislipidemias, dentre outras.<sup>6</sup> Dentro da população pediátrica, há diferentes critérios de SM e ainda sem uma diretriz universal para padronizá-los.<sup>33</sup>

Damiani e cols.<sup>35</sup> descrevem que o próprio Reaven, que criou a SM, atualmente não mais recomenda seu uso já que, como ela é definida como aparecimento de pelo menos 3 alterações dentro de uma gama de critérios metabólicos, seria difícil saber qual conjunto destas alterações melhor a descreve. Para crianças, a dificuldade é ainda maior devido às diferenças desses critérios metabólicos em relação aos adultos. No entanto, o aparecimento de quaisquer alterações metabólicas deve chamar a atenção do pediatra, buscando prevenir e tratar possíveis complicações futuras.

Weihe e Weihrauch-Blüher,<sup>36</sup> em revisão recente, compararam diferentes critérios de SM em crianças e adolescentes e verificaram que a prevalência pode variar entre 6 a 39% nos pacientes obesos, de acordo com o critério usado, mostrando que esta heterogeneidade pode dificultar a detecção precoce nessa faixa etária e que critérios devem ser estabelecidos de forma uniforme; discute-se, também, a necessidade de se considerar gênero, estadiamento puberal, etnia, esteatose hepática não-alcoólica e hiperuricemia como critérios diagnósticos.

O **Quadro 2**, adaptado de Weihe et al.,<sup>36</sup> mostra diferentes critérios de SM em crianças e adolescentes, sendo que a presença de 3 ou mais critérios confirmam o diagnóstico: Cook et al.,<sup>15</sup> Weiss et al.,<sup>31</sup> De Ferranti et al.,<sup>37</sup> Zimmet et al.<sup>38</sup> e Ahrens et al.<sup>39</sup>

Um dos principais comemorativos dentro da SM é a presença do aumento da circunferência abdominal (CA). Existem valores fixos pré-definidos para adultos, mas, para crianças e adolescentes, o ponto de corte é definido de acordo com tabelas por sexo e idade, sendo considerados valores elevados quando acima de um ponto de corte específico. Porém, há uma dificuldade de estabelecer uma normativa de aferição de CA nesta faixa populacional,<sup>36</sup> atrapalhando a uniformização do processo; além disto, fatores como etnia e estadiamento puberal podem interferir diretamente nos

valores de CA e, apesar de poder ser um bom preditor de adiposidade visceral, alguns estudos optam por utilizar o Índice de Massa Corporal (IMC) como indicador preferencial de adiposidade.<sup>33</sup>

Engelmann e cols.,<sup>40</sup> comparando crianças e adolescentes eutróficos a um grupo com sobrepeso ou obesidade (escore z de IMC entre +2.0 e +2.5) e obesidade grave (acima de +2.5), usando os critérios do ATP-III, demonstraram aumento da prevalência da SM de acordo com a gravidade da obesidade (chegando a um valor de 50% nos indivíduos com obesidade grave) e risco 55% maior de SM nos pacientes com excesso de peso, além do aumento da prevalência de SM em indivíduos com resistência insulínica grave.

Outra forma de se avaliar a presença de acúmulo de gordura central e correlacionar com o aparecimento de SM segundo os critérios de Cook et al.<sup>15</sup> é calcular a relação circunferência abdominal/estatura (CA/E). Mokha e col.<sup>41</sup> avaliaram 3091 indivíduos entre 4 e 18 anos de idade (56% brancos e 50% do sexo masculino), e mostraram que 9.2% desta população apresentavam IMC normal, porém com CA/E aumentado (ponto de corte  $\geq 0.5$ ), e 80.2% com IMC aumentado (sobrepeso e obesidade) e CA/E aumentado; no grupo com aumento de IMC, a prevalência de SM era de 21.27% e no grupo com IMC normal 5.88% (cerca de 6 vezes maior que nos indivíduos com IMC e CA/E normais). Da mesma forma que a avaliação de CA isolada, a relação CA/E necessita de padronização de métodos de avaliação para ser implantada.

### Critério diagnóstico da Associação Brasileira de Nutrologia (Abran)

A maior parte das propostas de SM para a faixa etária pediátrica inclui<sup>42</sup>:

- Indicadores de excesso de adiposidade corporal
- Indicadores de alteração do perfil lipídico
- Indicadores de alteração o perfil glicêmico
- Indicadores de alteração na pressão arterial

A fim de manter essa padronização, o critério proposto pela Abran também propõe o uso de indicadores que apontem para essa mesma direção, mas que sejam mais adequados à fisiopatologia da SM em idade pediátrica e mais simples

**Quadro 2** Diferentes critérios de SM em crianças e adolescentes – presença de 3 ou mais critérios confirmam o diagnóstico

Variáveis	Cook et al. <sup>15</sup>	Weiss et al. <sup>31</sup>	De Ferranti et al. <sup>37</sup>	Zimmet et al. <sup>38</sup>	Ahrens et al. <sup>39</sup>
C.A.	$\geq p90$	—————	$\geq p75$	$\geq p90$	$\geq p90$
P.A.S.	$\geq p90$	$\geq p95$	$\geq p90$	$\geq 130$	$\geq p90$
P.A.D.	$\geq p90$	$\geq p95$	$\geq p90$	$\geq 85$	$\geq p90$
TG	$\geq 150$	$\geq p95$	$\geq 100$	$\geq 150$	$\geq p90$
HDL	$\leq 40$	$\leq p5$	$\leq 45$ (M) / $\leq 50$ (H)	$\leq 40$	$\leq p10$
Homeostase glicêmica	Glic $\geq 110$	Pré-diabetes -critérios da ADA	Glic $\geq 110$	Glic $\geq 100$	Glic ou HOMA-IR $> p90$

Adaptado de Weihe, Weihrauch-Blüher<sup>36</sup>

Abbreviations: ADA, American Diabetics Association; CA, circunferência abdominal; GLIC, glicemia de jejum em mg/dL; H, homens; HDL, High Density Lipoprotein em mg/dL sem jejum para coleta; HOMA, Homeostase Model Assessment; M, mulheres; PAD, pressão arterial diastólica em mmHg; PAS, pressão arterial sistólica em mmHg; TG, triglicérides em mg/dL sem jejum para coleta.



de serem usados pelo clínico. Sendo assim, a Abran recomenda o uso dos seguintes indicadores:

- Excesso de adiposidade corporal: circunferência abdominal aumentada
- Alteração do perfil lipídico: triglicerídeos elevados **e/ou** HDL baixo
- Alteração do perfil glicêmico: glicemia elevada **e/ou** insulina elevada
- Indicadores de alteração na pressão arterial: PAS elevada **e/ou** PAD elevada

Sendo assim, será considerado como portador de síndrome metabólica o adolescente ou a criança com sete anos de idade ou mais, que apresentar valores alterados em pelo menos 3 dos 4 critérios acima, conforme aceito pela maioria dos autores.<sup>39</sup> Sendo assim, para que o diagnóstico seja confirmado, é necessário que a o paciente apresente indicação de que possui alguma alteração em 3 dos 4 critérios, sendo que mais de um valor alterado dentro do mesmo grupo não são somados. Considere-se como exemplo uma criança que apresenta triglicerídeos elevados e HDL baixo; nesse caso ela deve ser classificada como portadora de alteração no perfil lipídico e teria preenchido apenas um critério, mesmo possuindo dois indicadores alterados, por serem ambos do mesmo grupo. Deve-se salientar que, conforme consenso entre os autores, a RPI, por ser o fator disparador de todo o processo, deveria ser considerada como critério fundamental e *sine qua non* para o diagnóstico. Entretanto, devido às limitações do uso da insulina como método diagnóstico e à impossibilidade do uso geral de métodos de maior complexidade (como o Clamp), optou-se por considerar esse critério como um dos possíveis, mas não como obrigatório. A proposta da criação de critérios para a definição de SM na criança e adolescência é facilitar para o médico pediatra e demais áreas a visualização de que o paciente com estes critérios para SM deverá ser acompanhado de perto e receber intervenção precoce com mudança do estilo de vida e, eventualmente, tratamento medicamentoso, evitando-se assim complicações na vida adulta. Entretanto, apesar de o diagnóstico de SM ser considerado com 3 dos 4 critérios acima, a partir do momento que a criança tenha pelo menos 1 dos critérios, ela deve ser considerada como grupo de risco para a síndrome e deve ser monitorada de perto.

#### **Indicador de excesso de adiposidade**

A Abran recomenda o uso da circunferência abdominal, sendo que valores acima do ponto de corte devem ser considerados elevados. A tabela de referência utilizada foi aquela derivada do estudo populacional americano NHANES III e o ponto de corte foi definido como o percentil 97 para idade e sexo.

#### **Indicadores de alterações no perfil lipídico**

A Abran recomenda que valores de triglicerídeos elevados ou de HDL baixos devem ser considerados alterados. A tabela de referência utilizada foi a apresentada na Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose publicada em 2017.

#### **Indicadores de alterações no perfil glicêmico**

Em idade pediátrica, as alterações no perfil glicêmico frequentemente aparecem sob a forma de hiperinsulinismo,<sup>39</sup> ainda que, mais raramente, a hiperglicemia possa estar presente. A Abran recomenda que valores de glicemia ou de insulinemia elevados devem ser considerados alterados. A glicemia foi considerada elevada quando acima do ponto de corte sugerido pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, publicadas em 2015. A insulinemia foi considerada elevada quando acima de dois desvios-padrão para idade e sexo, em relação à média de crianças e adolescentes eutróficos, conforme definidos por Nogueira-de-Almeida e colaboradores.<sup>29,43</sup>

#### **Indicador de alteração na pressão arterial**

A Abran recomenda que valores de pressão arterial sistólica ou diastólica elevados devem ser considerados alterados. O ponto de corte foi definido com base nos valores de triagem para idade e sexo sugeridos pela Academia Americana de Pediatria em 2017.<sup>44</sup>

Os **Quadros 3 e 4** mostram os pontos de corte consolidados para cada um dos indicadores respectivamente para meninos e meninas.

#### **Tratamento**

O tratamento da síndrome metabólica na infância e adolescência inclui emagrecimento, modificações dietéticas, garantia de atividade física adequada, tratamento dos quadros associados e eventualmente farmacoterapia. A seguir, cada um deles será discutido em detalhes:

#### **Emagrecimento**

A combinação de dieta e exercícios é mais eficaz para diminuir o IMC do que qualquer intervenção isolada. Nenhum pesquisador demonstrou evidências para recomendar um plano alimentar específico porque a restrição adequada de calorias é o principal problema. As dietas de baixa carga glicêmica e as dietas de baixo teor de carboidrato podem ser mais eficazes do que as dietas de baixa taxa de gordura na redução do peso e na melhora do risco de doença cardiovascular, pelo menos a curto prazo.<sup>45</sup> É importante observar que não é necessário atingir um IMC normal para diminuir o risco cardiometabólico. Estudos revelaram que a perda de peso e a melhora do IMC em 5% a 10% podem ter benefícios metabólicos.<sup>46</sup>

Programas de perda de peso de intensidade moderada a alta, associados ao aconselhamento comportamental, com dietas de balanço energético negativo e aumento da atividade física, podem tratar com sucesso a obesidade. Em revisão sistemática foram avaliadas crianças e adolescentes obesos com idade entre 4 e 18 anos com melhoria pequena a moderada a curto prazo, com uma diferença média na mudança de IMC de 2,4 kg/m<sup>2</sup> entre os grupos.<sup>47</sup> Evidências sugerem que essas melhorias podem ser mantidas completamente (ou de alguma forma) ao longo dos 12 meses após o término dos tratamentos. Dois medicamentos (sibutramina ou orlistat) combinados com intervenções comportamentais resultaram em perda de peso pequena a moderada a curto

**Quadro 3** Pontos de corte consolidados para os indicadores de síndrome metabólica para meninos

Idade (anos)	Adiposidade	Perfil glicêmico		Perfil lipídico		Pressão arterial	
	C. A.	GLIC.	INSULINA	HDL	TG	PAS	PAD
	Maior que	Maior que	Maior que	Menor que	Maior que	Maior que	Maior que
7 a 8	72,3	100	7,92	45	85	106	68
8 a 9	77,0	100	7,92	45	85	107	69
9 a 10	81,9	100	8,69	45	85	107	70
10 a 11	86,9	100	8,69	45	100	108	72
11 a 12	91,7	100	12,18	45	100	110	74
12 a 13	96,1	100	12,18	45	100	113	75
13 a 14	100,0	100	13,74	45	100	120	80
14 a 15	103,2	100	13,74	45	100	120	80
15 a 16	106,0	100	10,27	45	100	120	80
16 a 17	108,3	100	10,27	45	100	120	80
17 a 18	110,3	100	10,27	45	100	120	80

Abbreviations: CA, circunferência abdominal em cm; GLIC, glicemia de jejum em mg/dL; HDL, High Density Lipoprotein em mg/dL sem jejum para coleta; INSULINA, insulínia de jejum em micro UI/mL; PAD, pressão arterial diastólica em mmHg; PAS, pressão arterial sistólica em mmHg; TG, triglicérides em mg/dL sem jejum para coleta.

**Quadro 4** Pontos de corte consolidados para os indicadores de síndrome metabólica para meninas

Idade (anos)	Adiposidade	Perfil glicêmico		Perfil lipídico		Pressão arterial	
	C. A.	GLIC.	INSULINA	HDL	TG	PAS	PAD
	Maior que	Maior que	Maior que	Menor que	Maior que	Maior que	Maior que
7 a 8	73,4	100	6,70	45	85	106	68
8 a 9	77,7	100	6,70	45	85	107	69
9 a 10	82,0	100	11,99	45	85	108	71
10 a 11	86,3	100	11,99	45	100	109	72
11 a 12	90,5	100	13,26	45	100	111	74
12 a 13	94,5	100	13,26	45	100	114	75
13 a 14	98,2	100	14,85	45	100	120	80
14 a 15	101,8	100	14,85	45	100	120	80
15 a 16	105,0	100	13,13	45	100	120	80
16 a 17	108,1	100	13,13	45	100	120	80
17 a 18	110,9	100	13,13	45	100	120	80

Abbreviations: CA, circunferência abdominal em cm; GLIC, glicemia de jejum em mg/dL; HDL, High Density Lipoprotein em mg/dL sem jejum para coleta; INSULINA, insulínia de jejum em micro UI/mL; PAD, pressão arterial diastólica em mmHg; PAS, pressão arterial sistólica em mmHg; TG, triglicérides em mg/dL sem jejum para coleta.

prazo em adolescentes muito obesos (redução do IMC de 2,6 kg/m<sup>2</sup> a mais do que o tratamento comportamental associado ao placebo para sibutramina, 0,85 kg/m<sup>2</sup> para orlistat); no entanto, nenhum estudo acompanhou as mudanças de peso após o término do uso da medicação. Os efeitos colaterais potenciais foram maiores do que nas intervenções comportamentais e variaram em gravidade.<sup>47</sup>

As opções farmacológicas no Brasil para tratar a obesidade em crianças são limitadas. Estudo publicado em 2020<sup>48</sup> concluiu que a liraglutida pode ser utilizada, em associação a aconselhamento nutricional e atividade física, para emagrecimento a partir de 12 anos de idade. No Brasil esse medicamento

foi recentemente aprovado para uso nessa faixa etária para adolescentes com peso corporal acima de 60kg e índice de massa corporal equivalente ao valor de 30 kg/m<sup>2</sup> no adulto, mas ajustado para idade e sexo.<sup>49</sup> A liraglutida é um análogo de GLP-1 com 97% de semelhança ao GLP-1 humano endógeno e atua no aumento da saciedade e redução da fome. A dose ideal do medicamento é de 3mg por dia, devendo ser iniciado de forma gradual, até atingir a dose estimada. O estudo mostrou redução de 5% do peso corporal, redução de 1,58 kg/m<sup>2</sup> no IMC, com redução de 0,22 no z-IMC, em relação ao placebo. Os eventos adversos mais comuns foram transtornos gastrointestinais, especialmente náusea que tende a ser mais relevante no início

do tratamento e a cada ajuste de dose, reduzindo gradualmente após o estabelecimento e a manutenção da dose terapêutica.<sup>48</sup>

A cirurgia bariátrica em adolescentes, apesar de eficaz, tem indicações muito limitadas e reservada para os mais gravemente afetados.<sup>50</sup> Além disso, os adolescentes que se submetem a esses procedimentos precisam de avaliação cuidadosa antes da cirurgia e de suporte nutricional e psicológico prolongado após a cirurgia.

O DGA (*Dietary Guidelines for Americans*) de 2010 recomenda desacelerar o ganho de peso enquanto permite o crescimento e desenvolvimento normais.<sup>51</sup> O comitê de especialistas formado por AMA (*American Medical Association*), CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) e HRSA (*Health Resources and Service Administration*) também recomendam que crianças com idade de 2 a 5 anos com sobrepeso e obesidade façam manutenção de peso até que o IMC seja inferior ao percentil 85, entretanto, se ocorrer perda de peso com uma dieta saudável e adequada, ela não deve exceder em torno de meio quilograma por mês e, se uma perda maior for observada, o paciente deve ser monitorado quanto a causas de perda excessiva de peso. Crianças de 6 a 11 anos e adolescentes com idade de 12 a 18 anos com sobrepeso seguem o mesmo padrão, mas se apresentarem IMC com percentil  $\geq 99$ , a perda de peso não deve exceder uma média de 1 quilograma por semana.<sup>45</sup>

### Modificações dietéticas

As mudanças do estilo de vida – melhora na quantidade e qualidade alimentar e aumento da atividade física – são passos fundamentais para o tratamento da SM. A busca de uma boa alimentação envolve o tratamento individualizado, considerando-se a quantidade de calorias e a proporção de cada macronutriente ingeridas diariamente. Deve-se buscar profissional capacitado para auxiliar na busca da melhor alimentação para a criança e adolescente com SM.

A Associação Americana de Pediatria (AAP), em 2017, em artigo sobre SM, discute a importância da boa alimentação para redução de peso e melhora dos demais componentes associados à síndrome<sup>52</sup>; os autores reforçam o fato de que a diminuição do consumo energético em conjunto com o aumento da atividade física consegue garantir de forma mais objetiva a redução do peso dos pacientes do que cada item isoladamente, reduz riscos de doenças cardiovasculares associadas como hipertensão e dislipidemia, marcadores inflamatórios e resistência insulínica.

Apesar da grande importância do consumo energético para o adequado controle de peso e diminuição de doenças associadas, alguns pontos qualitativos da alimentação merecem ser destacados.<sup>4,53</sup>

- 1–A redução do consumo de carboidratos (principalmente os simples: açúcar, doces, sucos, refrigerantes, fast-foods, etc.) e a preferência por alimentos com baixo índice glicêmico são mais eficazes a curto prazo para a perda de peso do que a redução do consumo de gorduras;
- 2–A redução do consumo de carboidratos simples diminui a secreção de insulina e, assim, diminui os riscos de resistência insulínica, além de reduzir de forma efetiva a quantidade de triglicérides. O aumento do consumo de fibras

reduz não somente a resistência insulínica, como também a sobrecarga de glicose a ser armazenada no fígado;

3–A redução do consumo de sódio e o aumento do consumo de azeite, frutas e vegetais podem resultar em diminuição dos níveis pressóricos e das doenças cardiovasculares;

4–A redução do consumo total de gorduras em 25–30%, com menos de 10% de gorduras saturadas do total de calorias e o consumo de menos de 300 mg de colesterol por dia são seguros e efetivos na redução de colesterol total e LDL.

A ideia de fracionar o valor energético diário para reduzir incursões glicêmicas e insulinêmicas tem amparo na literatura científica. Jääskeläinen et al<sup>54</sup> avaliaram uma amostra de perfil populacional com 6.247 adolescentes finlandeses e verificaram que a divisão calórica em pelo menos 5 refeições diárias estava robustamente associada a redução do risco de sobrepeso/obesidade e de adiposidade abdominal. Jung et al,<sup>55</sup> em estudo coreano também de base populacional, verificaram que a distribuição calórica em poucas refeições estava associada a risco aumentado de síndrome metabólica, mesmo após correção para vários fatores de confusão. Dehghan et al<sup>56</sup> sugerem que porções grandes, que podem ser evitadas utilizando-se de fracionamento, são fatores de risco conhecidos para excesso de peso. Pedroni et al,<sup>57</sup> em estudo brasileiro, mostraram que o hábito de realizar quatro ou mais refeições diárias mostrou-se benéfico, diminuindo as chances de acúmulo de adiposidade. Sendo assim, um dos aspectos que deve ser incluído nas orientações nutrológicas, paralelamente ao ajuste calórico, é o fracionamento da alimentação diária em cinco ou seis refeições: café da manhã, lanche da manhã, almoço, lanche da tarde, jantar e ceia (quando fizer parte do hábito da criança).

O acúmulo de gordura central associada à obesidade é o principal fator para a ocorrência da resistência insulínica, sendo que sedentarismo e alimentação inadequada têm participação direta no processo. Uma dieta hipercalórica pode aumentar de forma consistente a resistência insulínica; entretanto, deve-se discutir uma classe de macronutrientes que, *per se*, têm capacidade de piorar a resistência insulínica – os carboidratos. Eles fazem parte da base da pirâmide alimentar, correspondendo a 50–55% do consumo total de calorias diárias, e são responsáveis em promover energia imediata, pela conversão rápida em glicose, às células. Os carboidratos possuem classificações de acordo com sua estrutura molecular e resposta glicêmica:

- 1) Carboidratos simples x complexos – os carboidratos denominados simples (ex: açúcar, mel, pão francês, arroz branco, etc...) possuem estrutura simples e são digeridos de forma rápida no trato gastrointestinal (TGI), sendo convertidos em glicose mais rapidamente, com maiores picos glicêmicos a curto prazo; já os carboidratos complexos (ex: vegetais, nozes, arroz integral, etc...) possuem estrutura complexa, em que a absorção no TGI é mais lenta, promovendo também conversão em glicose, entretanto com pico glicêmico menos intenso que os carboidratos simples; os carboidratos complexos costumam apresentar fibras na sua constituição, que lentificam a absorção no TGI.



2) Índice glicêmico (IG) e carga glicêmica (CG) – o IG é uma aferição do impacto dos carboidratos na resposta glicêmica do sangue<sup>58</sup> e são classificados em alto IG (ex: pão, batatas, cereais), médio IG (ex: açúcar, refrigerantes) e baixo IG (ex: leite e derivados, vegetais). É um dos maiores fatores do aumento da secreção de insulina, apesar de não ser o único – proteínas e alguns hormônios podem, em uma menor proporção, ampliar esta secreção de insulina pós-prandial. A CG reflete a resposta da combinação de quantidade e qualidade de carboidrato na expressão da glicose plasmática e é um produto do índice glicêmico (IG) e da quantidade de carboidrato presente na porção de alimento consumido, comparado com o alimento padrão. Por conta desta associação de fatores, ela apresenta precisão maior que o IG na avaliação da resposta de insulina e glicemia pós-prandial.

Para uma redução de peso e, conseqüentemente, de gordura central, alguns estudos defendem a redução do consumo de carboidratos, enquanto outros sugerem manter a proporção normal de carboidratos, mas trabalhar com alimentos com menor IG e/ou CG. O assunto é controverso na literatura,<sup>59</sup> porém pode servir como uma referência na reeducação alimentar individualmente considerada. A estratégia de reduzir a quantidade de carboidratos do valor total de calorias (dieta low-carb, very low carb e dieta cetogênica) é muito discutida em adultos para a redução de peso. Na população pediátrica, deve-se considerar que os carboidratos são essenciais para adequado crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor.<sup>60</sup> Sendo assim, a busca da alimentação adequada para redução do peso e, conseqüentemente, da resistência insulínica, deve ser feita de forma individualizada por paciente, com acompanhamento por um profissional da saúde, para buscar a melhor solução para o sucesso do controle do peso e sem prejuízos à saúde e bem-estar do indivíduo.

### Atividade física

A OMS recomenda que em crianças e adultos jovens a prática de AF inclua brincadeiras, jogos, esportes, atividades recreativas, opção por caminhadas a fim de deslocamento entre locais, ou mesmo AF planejada junto à família, na escola, ou em ambientes comunitários. As recomendações que têm por objetivo melhoria das funções cardiovascular, osteomuscular e metabólicas são:

- 1) Crianças e adolescentes entre 5 e 17 anos devem acumular diariamente pelo menos 60 minutos de AF moderada ou vigorosa;
- 2) Maiores tempos acumulados de AF, além de 60 minutos ao dia, promovem benefícios adicionais na saúde;
- 3) A maior parte do exercício físico diário deve ser aeróbico, atividades de intensidade vigorosa devem ser incorporadas pelo menos 3 vezes na semana, inclusive aquelas que promovem aumento de força muscular e óssea.

Define-se AF moderada ou vigorosa como uma atividade que causa aumento nas frequências cardíaca e respiratória. Em uma

pessoa saudável, usualmente está associada a caminhada mais veloz, dança, natação ou ciclismo em terreno plano. O dispêndio energético é associado a mais de 3 METs (Equivalentes Metabólicos), e o gasto energético maior que 3,5 kcal/min.

Não existe consenso em pediatria que descreva objetivamente os limites de intensidade em AF correlacionados com sinais clínicos facilmente observáveis, como por exemplo frequência cardíaca. Não há, tampouco, estudos desenhados para a determinação de faixas de VO<sub>2</sub>max em crianças ou adolescentes. Mesmo os que citam alguma descrição de intervalos de intensidade, geralmente se referem a percentuais estimados da FC máxima utilizando a fórmula “FCmax = 220-idade”, a qual, apesar do seu frequente uso, não apresenta sustentação científica para qualquer faixa etária.

### Farmacoterapia

A metformina é um fármaco da classe das biguanidas, muito usada no tratamento de pacientes com diabetes tipo 2. As principais características farmacológicas desta droga são: aumento da sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos, bloqueio da degradação de ácidos graxos, inibição da gliconeogênese hepática (redução da produção de glicose oriunda do fígado) e aumento da captação intestinal de glicose. Por conta destas características, a metformina é um fármaco de ação anti-hiperglicemiante, não levando a hipoglicemia nos indivíduos que a usam. Possui propriedade de causar perda de peso, mas associada à mudança do estilo de vida.<sup>61</sup> A metformina está associada também com a melhora do perfil lipídico. Pode apresentar manifestações gastrointestinais importantes como efeitos colaterais, mas as formas de liberação prolongada reduziram drasticamente estes sintomas.

Há uma grande discussão na literatura a respeito do uso da metformina na prevenção de DM2, pela justificativa de que a resistência insulínica e pré-diabetes são doenças, que precedem o quadro de DM2, e que devem ser combatidas desde o início para evitar a progressão. Em 2002, o *Diabetes Prevention Program Research Group* demonstrou que o uso da metformina pode reduzir em 31% o aparecimento de DM2.<sup>46</sup> Em outro estudo, o *Diabetes Prevention Program* e o *Diabetes Prevention Program Outcomes Study*, compararam em período de 15 anos adultos com risco de desenvolver DM2, sendo que 1082 usaram placebo e 1073 metformina 850 mg 2x/dia.<sup>62</sup> No grupo da metformina, neste período, observou-se redução da glicemia de jejum e da hemoglobina glicada em 17 e 36%, respectivamente, em relação ao grupo placebo.

Dos antidiabéticos orais, a metformina é a única liberada abaixo de 18 anos de idade (o FDA aprova para pacientes acima de 10 anos). Khokhar e cols<sup>63</sup> revisaram vários estudos na população pediátrica e mostraram que a metformina em associação à mudança do estilo de vida pode auxiliar na perda de peso. Em adultos, sabe-se que a metformina, por exemplo, é eficaz no tratamento do pré-diabetes. Em crianças e adolescentes, atualmente, o tratamento com metformina nestas situações é individualizado.

Em outro estudo, Kay e cols.<sup>63</sup> avaliaram 24 adolescentes com IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> sem diabetes, mas com hiperinsulinemia. Todos foram submetidos à dieta de baixa caloria e 12

deles receberam metformina 850 mg 2x/dia por 8 semanas. Em comparação ao grupo placebo, o grupo da metformina teve perda de peso de 6,5% em relação a 0,8%, além de uma maior sensibilidade à insulina e redução do percentual de massa gorda.

Quinn e cols.<sup>64</sup> em revisão sistemática comparando o uso de metformina com dose inicial de 500 mg mais mudança do estilo de vida por 6 meses (grupo controle usou placebo + mudança do estilo de vida), relataram diminuição em -9,6 microUI/L de insulina plasmática, -2,6 no HOMA-IR e -1,68 kg/m<sup>2</sup> no IMC. Park e cols.<sup>65</sup> em outra revisão sistemática, comparando crianças e adolescentes com obesidade em uso de metformina 1.000 a 2.000 mg/dia com um grupo placebo, demonstram redução de 1,42 kg/m<sup>2</sup> no IMC e queda de 2,01 pontos no HOMA-IR a favor do grupo metformina. Srinivasan e cols.<sup>66</sup> avaliaram 28 pacientes entre 9 e 18 anos (média de idade 12,5 anos) comparando o uso de metformina 1.000 mg 2 vezes por dia e placebo, ambos por 6 meses cada, com *washout* de 2 semanas entre eles, e mostraram que o uso da metformina reduziu em 4,6 kg o peso, 1,26 kg/m<sup>2</sup> o IMC e -2,2 microUI/L a insulina plasmática. Apesar da dificuldade da análise quantitativa e dos fatores que podem interferir na sensibilidade insulínica, estes dados permitem mostrar que o uso da metformina, já na mínima dose de 500 mg, pode reduzir a resistência insulínica, que é o ponto de gatilho inicial para o aparecimento dos demais componentes da síndrome metabólica. Portanto, o uso da metformina pode ser um apoio para o tratamento de resistência insulínica e demais comorbidades associadas a ela, salientando-se que isoladamente o efeito dela é menor em relação ao seu uso associado às mudanças do estilo de vida.

### Tratamento dos quadros associados: Dislipidemia e hipertensão arterial

Documento recente da Associação Brasileira de Nutrologia<sup>67</sup> estabeleceu diretrizes para o tratamento da dislipidemia em crianças e adolescentes com excesso de peso. Considerando-se que a grande maioria das crianças portadoras de SM apresenta sobrepeso ou obesidade, a estratégia aqui proposta segue os mesmos critérios. Assim, o tratamento é escalonado em duas etapas: não farmacológica e farmacológica. A etapa não farmacológica deve ser instituída em todos os pacientes, enquanto a farmacológica deve ser indicada naqueles de maior risco, que são aqueles com LDL mais elevados e os refratários ao anterior.

Etapa 1–Não farmacológica: esta modalidade consiste em Nutroterapia e exercícios físicos, conforme já discutido anteriormente.

Etapa 2–Farmacológica: o tratamento medicamentoso deverá ser indicado para pacientes a partir de 10 anos de idade e no mínimo no estadiamento puberal II segundo Tanner. São elegíveis para a Etapa 2 os pacientes que não responderam adequadamente ao tratamento prescrito na Etapa 1 após 6 a 12 meses, e/ou pacientes com LDL-Colesterol acima de 190mg/dL, ou acima de 160mg/dL com fator de risco (parentes de primeiro grau com DAC prematura, HDL-colesterol < 35 mg/dL, tabagismo, HAS ou DM), ou ainda com triglicerídeos acima de 400mg/dL.

Os fármacos de escolha para tratamento da hipercolesterolemia são as estatinas: Lovastatina, Pravastatina, Simvastatina, Atorvastatina, Rosuvastatina, Pitavastatina. Devem ser iniciados com a dose mais baixa possível, no período da noite. Pelo potencial teratogênico, adolescentes do gênero feminino deverão ser submetidas a teste de gravidez anteriormente ao início e usar anticoncepcional durante o tratamento. O controle deverá ser realizado a cada 3 a 4 meses, com dosagens de perfil lipídico, creatinofosfoquinase, enzimas hepáticas e, no sexo feminino, beta-hCG. Nos casos refratários ao uso de monoterapia, pode-se indicar o Ezetimibe ou progredir a dose da estatina.

Para a hipertrigliceridemia, os fármacos de escolha são os derivados do ácido fíbrico: Fenofibrato, Ciprofibrato, Genfibrozila. A prescrição deve obedecer aos mesmos critérios das estatinas quanto a iniciar com a menor dosagem possível e cuidados com adolescentes do gênero feminino em idade fértil.

Periodicamente, o paciente deverá ser avaliado para verificação da elegibilidade em mantê-lo na Etapa 2 ou desescaloná-lo para a Etapa 1.

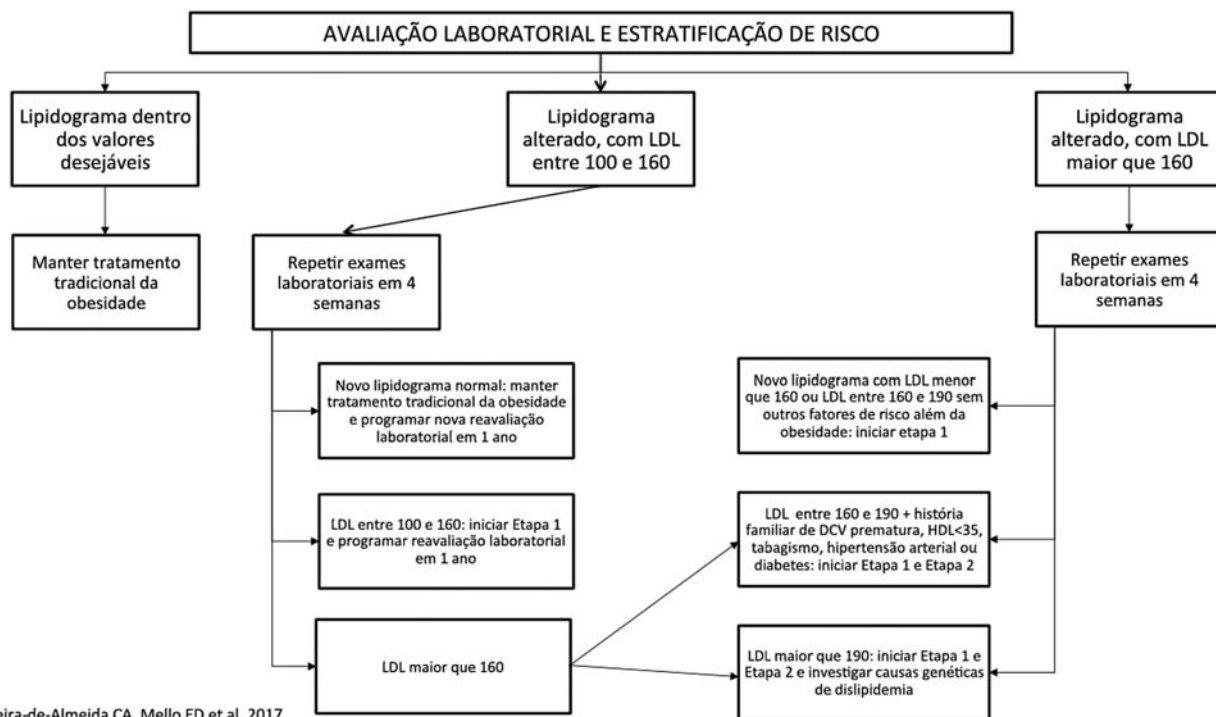
A **Figura 1**, retirada do **Consenso da Associação Brasileira de Nutrologia sobre manejo da dislipidemia secundária à obesidade infanto-juvenil** resume o fluxograma de definição terapêutica,<sup>67</sup> lembrando que ela se refere aos pacientes dislipidêmicos portadores de sobrepeso e obesidade.

Crianças e adolescentes são considerados hipertensos quando a pressão arterial sistólica (PAS) e/ou a pressão arterial diastólica (PAD) forem superiores ao percentil 95, de acordo com idade, sexo e percentil de altura, em pelo menos três ocasiões distintas.<sup>68</sup> Define-se como pré-hipertensão, a PAS/PAD  $\geq$  p 90 < p 95 e  $\geq$ 120/80 mmHg e < p 95 em adolescentes. Considera-se Hipertensão Arterial (HA) estágio 1 para valores de medida entre o p 95 e 5 mmHg acima do P99 e, HA estágio 2 para valores > estágio 1.<sup>69</sup> Na maioria das vezes, a HA pediátrica é assintomática, mas até 40% de crianças hipertensas apresentam hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) ao diagnóstico inicial da HA. A HVE apesar de oligossintomática na infância é um precursor de arritmias e IC em adultos.<sup>70</sup> Tanto a HVE com as alterações vasculares são frequentemente encontradas junto ao binômio obesidade/HA em pediatria.<sup>71-77</sup>

Todas as crianças maiores de 3 anos devem ter a sua pressão arterial medida pelo menos uma vez por ano. Para as crianças menores de 3 anos, a avaliação da PA está indicada em condições especiais listadas no **Quadro 5**<sup>78</sup>:

A hipertensão arterial na faixa etária pediátrica, assim como nos adultos, pode ter causa primária ou secundária, sendo a última mais frequente em crianças do que em adultos.<sup>79</sup> No Brasil, crianças maiores de 6 anos, que têm sobrepeso ou obesidade, história familiar positiva para HAS e/ou não têm achados sugestivos de causa secundária na história clínica ou exame físico, precisam de uma avaliação extensa para causa secundária, pois ter sobrepeso ou obesidade não exclui a possibilidade de ter alguma causa secundária associada.<sup>78</sup>

Os exames complementares são realizados para confirmação do diagnóstico, identificação de causa secundária da HAS ou consequência da mesma, determinando alteração em órgãos-alvo. A MAPA (Monitorização Ambulatorial da Pressão



Nogueira-de-Almeida CA, Mello ED et al, 2017

**Fig. 1** Etapas da opção terapêutica de acordo com valores de LDL-colesterol e presença de fatores de risco (LDL expresso em mg/dL).<sup>67</sup>

**Quadro 5** Indicações de avaliação da pressão arterial para crianças menores de três anos de idade

Histórico neonatal	- Prematuros < 32 semanas - Muito baixo peso ao nascer - Cateterismo umbilical - Outras complicações no período neonatal requerendo internação em UTI
Doenças cardíacas	Cardiopatía congênita (corrigida ou não)
Doenças renais	- ITU de repetição - Hematúria ou proteinúria - Doença renal conhecida - Malformação urológica - História familiar de doença renal congênita
Transplantes	- Órgãos sólidos - Medula óssea
Outros	Neoplasia - Tratamento com drogas que sabidamente aumentam a PA - Outras doenças associadas à Hipertensão (neurofibromatose, esclerose tuberosa, anemia falciforme, etc) - Evidência de aumento da pressão intracraniana

Arterial) é uma excelente ferramenta na condução da Hipertensão arterial, não é disponibilizada em todos os lugares e nem sempre as clínicas têm experiência na realização de MAPA em crianças.<sup>44,69</sup> O **Quadro 6** mostra os exames preconizados para avaliação dos pacientes hipertensos adaptados de Flynn et al<sup>44</sup> e 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão.<sup>78</sup>

Recentemente, a Academia Americana de Pediatria propôs valores mais simples, voltados à triagem de risco de HÁ

na infância.<sup>44</sup> Aquelas crianças triadas através dessa primeira investigação devem ser avaliadas com mais profundidade para o que o diagnóstico final possa ser estabelecido.

A terapêutica inicial é não medicamentosa, na maioria dos casos, com atividade física e dieta; e mesmo naqueles em que o tratamento medicamentoso é iniciado, devem-se manter as recomendações para mudanças do estilo de vida. A Dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) tem sido preconizada há muito tempo e consiste em redução do sal, das gorduras saturadas, colesterol e gorduras totais, redução do consumo de carne vermelha, açúcares, bebidas ricas em açúcar, leite e derivados.<sup>80</sup> Deve ser rica em potássio, magnésio, cálcio, proteínas e fibras. Enfatiza a ingestão de frutas, verduras e produtos sem gordura. Também inclui grãos, peixe, aves e castanhas. Alguns estudos sugerem que essa dieta seja útil na redução de Síndrome metabólica em crianças e adolescentes.<sup>81</sup>

A indicação de iniciar tratamento medicamentoso ocorre quando há hipertensão sintomática, com falta de resposta ao tratamento não medicamentoso; HAS estágio 2 sem fator modificável identificado, na presença de HVE; HAS em paciente com Diabetes mellitus 1 ou 2, HAS em paciente com Doença Renal Crônica.<sup>78</sup>

A escolha do medicamento ideal leva em conta vários fatores como a doença de base, experiência do médico, disponibilidade do medicamento e seus efeitos colaterais. O tratamento inicial pode ser feito com Inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueador do receptor da Angiotensina (BRA) ou bloqueador dos canais de cálcio (BCC) ou diurético tiazídico.<sup>81</sup> Betabloqueadores não são recomendados como tratamento inicial e outros anti-hipertensivos são reservados para os pacientes não responsivos

**Quadro 6** Exames preconizados para avaliação dos pacientes hipertensos

Tipos de paciente	Exames a serem solicitados
Todos os pacientes	Urina tipo 1 e urocultura Sangue: bioquímica, incluindo eletrólitos, ureia e creatinina, perfil lipídico (em jejum ou não), ácido úrico, hemograma completo Imagem: Ultrassonografia renal em menores de 6 anos ou naqueles que tiverem urina 1 ou função renal alteradas
Crianças ou adolescentes obesos (IMC >P95)	Além dos realizados para todos os pacientes Sangue: Hemoglobina glicada (para triagem de Diabetes mellitus), transaminases (triagem de esteatose hepática), perfil lipídico em jejum (triagem para dislipidemia)
Testes opcionais para serem feitos de acordo com os achados da história clínica, exame físico e resultados de exames iniciais	Além dos realizados para todos os pacientes Glicemia em jejum (nos que tenham risco de desenvolver Diabetes mellitus), TSH, Hemograma completo, principalmente naqueles com atraso do crescimento ou alteração da função renal. OUTROS: Screening para drogas, polissonografia (se roncos, sonolência diurna ou relato de apneia do sono), ultrassonografia com Doppler de artérias renais, ecocardiograma com Doppler

Adaptado de Flynn et al<sup>44</sup> e 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão<sup>78</sup>

aos demais tratamentos.<sup>78</sup> Os IECA e BRA representam a melhor escolha de tratamento para hipertensão pediátrica,<sup>82</sup> sendo o tratamento medicamentoso recomendado na associação de HAS e obesidade. Devem ser introduzidos de forma individual, devendo ser adicionada uma segunda droga após ter sido atingida a dose máxima da primeira, a não ser que a dose máxima da anterior não tenha sido atingida em decorrência de possíveis efeitos colaterais.<sup>81</sup>

## Recomendações

Com base no levantamento da literatura científica e no consenso entre os autores, o Departamento de Nutrologia Pediátrica da Associação Brasileira de Nutrologia faz as seguintes recomendações:

- 1) Para o diagnóstico de síndrome metabólica, devem ser usados os seguintes critérios: excesso de adiposidade corporal (circunferência abdominal aumentada), alteração do perfil lipídico (triglicérides elevados **ou** HDL baixo), alteração do perfil glicêmico (glicemia elevada **ou** insulinemia elevada) e indicadores de alteração na pressão arterial (PAS elevada **ou** PAD elevada). Os pontos de corte para meninos e meninas estão apresentados os **Quadros 3 e 4**;
- 2) Será considerada como portadora de síndrome metabólica o adolescente ou a criança com sete anos de idade ou mais que apresentar valores alterados em pelo menos 3 dos 4 critérios acima descritos;
- 3) O tratamento deve incluir emagrecimento, modificações dietéticas, garantia de atividade física adequada, tratamento dos quadros associados e, eventualmente, farmacoterapia;
- 4) Os quadros associados, com por exemplo dislipidemia e hipertensão arterial, de uma maneira geral são controlados à medida que o tratamento geral da SM é realizado. Entretanto, quando isso não ocorrer, devem ser tratados individualmente de acordo com as recomendações atuais;

5) No caso de necessidade de farmacoterapia para controle da RPI, a medicação de escolha é a metformina na dose inicial de 500 mg por dia;

6) No caso dos adolescentes com mais de 12 anos de idade, a medicação de escolha para auxiliar no emagrecimento, quando houver indicação, é a liraglutida na dose de 3 mg por dia.

### Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

## Referências

- 1 Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595–1607. Doi: 10.2337/diab.37.12.1595
- 2 Félix NDDC, Nóbrega MMLd. Síndrome metabólica: análise conceitual no contexto da enfermagem. *Rev Lat Am Enfermagem* 2019;27;. Doi: 10.1590/1518-8345.3008.3154
- 3 SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes-2019-2020. SBD São Paulo; 2019
- 4 Al-Hamad D, Raman V. Metabolic syndrome in children and adolescents. *Transl Pediatr* 2017;6(04):397–407. Doi: 10.21037/tp.2017.10.02
- 5 Ramires EKNM, Menezes RCE, Longo-Silva G, Santos TGD, Marinho PM, Silveira JACD. Prevalence and Factors Associated with Metabolic Syndrome among Brazilian Adult Population: National Health Survey - 2013. *Arq Bras Cardiol* 2018;110(05):455–466http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0066-782X2018000500455&nrm=iso
- 6 Nogueira-de-Almeida CA, Mello ED. Síndrome Metabólica. In: Nogueira-de-Almeida CA, Mello ED, editors. *Nutrologia Pediátrica - Prática Baseada em Evidências*. 1. 1 ed. São Paulo: Manole; 2016:157–168
- 7 Fontelles CC, Guido LN, Andrade FO, Ong TP. Nutrição e Epigenética. In: Dal Bosco SM, Genro JP, editors. *Nutrigenética e implicações na saúde humana*. São Paulo, SP: Atheneu; 2014:179–200
- 8 Lopes VP, Maia JAR. Períodos críticos ou sensíveis: revisitar um tema polêmico à luz da investigação empírica. *Revista Paulista de Educação Física*. 2000;14:128–140. Doi: 10.11606/issn.2594-5904.rpef.2000.138608
- 9 Huang C, Cerrell SG, Kissane B, Bates N, Alipui N, Isaacs S. Why 1,000 days: thousanddays.org. 2020 [Available from: https://thousanddays.org/why-1000-days/]



- 10 Nogueira De Almeida CA. We Need To Look At the Comorbidities of Obesity during Childhood and Adolescence. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 2017;1:2. Doi: 10.26717/BJSTR.2017.01.000586
- 11 Hong Y, Pedersen NL, Brismar K, de Faire U. Genetic and environmental architecture of the features of the insulin-resistance syndrome. *Am J Hum Genet* 1997;60(01):143–152
- 12 Thota P, Perez-Lopez FR, Benites-Zapata VA, Pasupuleti V, Hernandez AV. Obesity-related insulin resistance in adolescents: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Gynecol Endocrinol* 2017;33(03):179–184. Doi: 10.1080/09513590.2016.1273897
- 13 Greenfield MS, Doberne L, Kraemer F, Tobey T, Reaven G. Assessment of insulin resistance with the insulin suppression test and the euglycemic clamp. *Diabetes* 1981;30(05):387–392. Doi: 10.2337/diab.30.5.387
- 14 Xavier HT, Izar M, Faria Neto J, et al. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2013;101(04, Suppl 1):1–20
- 15 Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(08):821–827. Doi: 10.1001/archpedi.157.8.821
- 16 Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(03):709–757. Doi: 10.1210/jc.2016-2573
- 17 Rodríguez-Morán M, Salazar-Vázquez B, Violante R, Guerrero-Romero F. Metabolic syndrome among children and adolescents aged 10–18 years. *Diabetes Care* 2004;27(10):2516–2517. Doi: 10.2337/diacare.27.10.2516
- 18 Strufaldi MWL, Silva EM, Puccini RF. Metabolic syndrome among prepubertal Brazilian schoolchildren. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5(04):291–297. Doi: 10.3132/dvdr.2008.042
- 19 Pinho AP, Brunetti IL, Pepato MT, Almeida C. Metabolic syndrome in overweight/obese female adolescents. *Rev Paul Pediatr* 2012;30:51–56
- 20 Burrows R, Correa-Burrows P, Reyes M, Blanco E, Albala C, Gahagan S. Healthy Chilean Adolescents with HOMA-IR  $\geq$  2.6 Have Increased Cardiometabolic Risk: Association with Genetic, Biological, and Environmental Factors. *J Diabetes Res* 2015;2015:783296. Doi: 10.1155/2015/783296
- 21 Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, et al; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ* 2005;330(7504):1357. Doi: 10.1136/bmj.38470.670903.E0
- 22 Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(06):2526–2539
- 23 Brasil AR. Crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade: avaliação da reação inflamatória através da dosagem de proteína C reativa ultra sensível e prevalência de síndrome metabólica. Belo Horizonte: UFMG; 2006
- 24 Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(08):821–827
- 25 Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 1999;48(10):2039–2044
- 26 Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, et al. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation* 2005;111(15):1985–1991
- 27 Cuartero BG, Lacalle CG, Lobo CJ, et al. Índice HOMA y QUICKI, insulina y pCptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *An Pediatr (Barc)* 2007;66:481–490
- 28 Lee SH, Ahn MB, Choi YJ, et al. A comparison of different criteria for the definition of insulin resistance and its relationship to metabolic risk in children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2020;x:x
- 29 Almeida CA, Pinho AP, Ricco RG, Pepato MT, Brunetti IL. Determination of glycemia and insulinemia and the homeostasis model assessment (HOMA) in schoolchildren and adolescents with normal body mass index. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84(02):136–140. Doi: 10.2223/JPED.1767
- 30 Mieldazis SF, Azzalis LA, Junqueira VB, Souza FI, Sarni RO, Fonseca FL. Hyperinsulinism assessment in a sample of prepubescent children. *J Pediatr (Rio J)* 2010;86(03):245–249. Doi: 10.2223/JPED.1993
- 31 Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350(23):2362–2374. Doi: 10.1056/NEJMoa031049
- 32 DeBoer MD. Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Nutrients* 2019;11(08):E1788. Doi: 10.3390/nu11081788
- 33 Christian Flemming GM, Bussler S, Körner A, Kiess W. Definition and early diagnosis of metabolic syndrome in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020;33(07):821–833. Doi: 10.1515/jpem-2019-0552
- 34 Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(06):2526–2539. Doi: 10.1210/jc.2004-0276
- 35 Damiani D, Kuba VM, Cominato L, Damiani D, Dichtchekenian V, Menezes Filho HC. Síndrome metabólica em crianças e adolescentes: dúvidas na terminologia, mas não nos riscos cardiometabólicos. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011;55(08):576–582 [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302011000800011&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302011000800011&nrm=iso)
- 36 Weihe P, Weihrauch-Blüher S. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. *Curr Obes Rep* 2019;8(04):472–479. Doi: 10.1007/s13679-019-00357-x
- 37 de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;110(16):2494–2497. Doi: 10.1161/01.Cir.0000145117.40114.C7
- 38 Zimmet P, Alberti KGMM, Kaufman F, et al; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007;8(05):299–306. Doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x
- 39 Ahrens W, Moreno LA, Mårild S, et al; IDEFICS consortium. Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study. *Int J Obes* 2014;38(Suppl 2):S4–S14. Doi: 10.1038/ijo.2014.130
- 40 Engelmann G, Lenhartz H, Grulich-Henn J. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;351(11):1146–1148, author reply 1146–1148. Doi: 10.1056/NEJM200409093511119
- 41 Mokha JS, Srinivasan SR, Dasmahapatra P, et al. Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: the Bogalusa Heart Study. *BMC Pediatr* 2010;10:73. Doi: 10.1186/1471-2431-10-73
- 42 Olza J, Gil-Campos M, Leis R, et al. Presence of the metabolic syndrome in obese children at prepubertal age. *Ann Nutr Metab* 2011;58(04):343–350. Doi: 10.1159/000331996
- 43 Nogueira-de-Almeida CA, de Mello ED. Different Criteria for the Definition of Insulin Resistance and Its Relation with Dyslipidemia in Overweight and Obese Children and Adolescents. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2018;21(01):59–67. Doi: 10.5223/pghn.2018.21.1.59
- 44 Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al; SUBCOMMITTEE ON SCREENING AND MANAGEMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017;140(03):e20171904. Doi: 10.1542/peds.2017-1904



- 45 Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128(Suppl 5): S213–S256. Doi: 10.1542/peds.2009-2107C
- 46 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346(06):393–403. Doi: 10.1056/NEJMoa012512
- 47 Whitlock EP, O'Conner EA, Williams SB, Beil TL, Lutz KW. Effectiveness of Primary Care Interventions for Weight Management in Children and Adolescents: An Updated, Targeted Systematic Review for the USPSTF. *U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews* 2010;76:x
- 48 Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al; NN8022-4180 Trial Investigators. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med* 2020;382(22):2117–2128. Doi: 10.1056/NEJMoa1916038
- 49 ANVISA. Saxenda (liraglutida): nova indicação Brasília: ANVISA. 2020 [Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/saxenda-liraglutida-nova-indicacao>]
- 50 Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, et al; Teen-LABS Consortium. Weight Loss and Health Status 3 Years after Bariatric Surgery in Adolescents. *N Engl J Med* 2016;374(02):113–123. Doi: 10.1056/NEJMoa1506699
- 51 McGuire SUS. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services, Dietary Guidelines for Americans, 2010. 7th Edition, Washington, DC: U.S. Government Printing Office, January 2011. *Advances in Nutrition*. 2011;2:293–294.10.3945/an.111.000430
- 52 Magge SN, Goodman E, Armstrong SCCOMMITTEE ON NUTRITION SECTION ON ENDOCRINOLOGY SECTION ON OBESITY. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Shifting the Focus to Cardiometabolic Risk Factor Clustering. *Pediatrics* 2017;140(02): e20171603. Doi: 10.1542/peds.2017-1603
- 53 Fornari E, Maffei C. Treatment of Metabolic Syndrome in Children. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:702. Doi: 10.3389/fendo.2019.00702
- 54 Jääskeläinen A, Schwab U, Kolehmainen M, Pirkola J, Järvelin MR, Laitinen J. Associations of meal frequency and breakfast with obesity and metabolic syndrome traits in adolescents of Northern Finland Birth Cohort 1986. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23(10):1002–1009. Doi: 10.1016/j.numecd.2012.07.006
- 55 Jung CH, Lee JS, Ahn HJ, et al. Association of meal frequency with metabolic syndrome in Korean adults: from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *Diabetol Metab Syndr* 2017;9:77. Doi: 10.1186/s13098-017-0277-2
- 56 Dehghan M, Akhtar-Danesh N, Merchant AT. Childhood obesity, prevalence and prevention. *Nutr J* 2005;4:24. Doi: 10.1186/1475-2891-4-24
- 57 Pedroni JL, Rech RR, Halpern R, et al. Prevalência de obesidade abdominal e excesso de gordura em escolares de uma cidade serrana no sul do Brasil. *Cien Saude Colet* 2013;18(05): 1417–1425
- 58 Silva FM, Steemburgo T, Azevedo MJ, Mello VD. Papel do índice glicêmico e da carga glicêmica na prevenção e no controle metabólico de pacientes com diabetes melito tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53(05):560–571 [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302009000500009&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302009000500009&nrm=iso)
- 59 Carvalho GQ, Alfenas RdCG. Índice glicêmico: uma abordagem crítica acerca de sua utilização na prevenção e no tratamento de fatores de risco cardiovasculares. *Rev Nutr* 2008;21:577–587 [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-52732008000500010&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732008000500010&nrm=iso)
- 60 Scott SN, Anderson L, Morton JP, Wagenmakers AJM, Riddell MC. Carbohydrate Restriction in Type 1 Diabetes: A Realistic Therapy for Improved Glycaemic Control and Athletic Performance? *Nutrients* 2019;11(05):E1022. Doi: 10.3390/nu11051022
- 61 Sadeghi A, Mousavi SM, Mokhtari T, Parohan M, Milajerdi A. Metformin Therapy Reduces Obesity Indices in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Child Obes* 2020;16(03):174–191. Doi: 10.1089/chi.2019.0040
- 62 Group DPPRD Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Effects of Metformin on Diabetes Prevention: Identification of Subgroups That Benefited Most in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care* 2019;42(04):601–608. Doi: 10.2337/dc18-1970dc181970.10.2337/dc18-1970
- 63 Khokhar A, Umpaichitra V, Chin VL, Perez-Colon S. Metformin Use in Children and Adolescents with Prediabetes. *Pediatr Clin North Am* 2017;64(06):1341–1353. Doi: 10.1016/j.pcl.2017.08.010
- 64 Quinn SM, Baur LA, Garnett SP, Cowell CT. Treatment of clinical insulin resistance in children: a systematic review. *Obes Rev* 2010;11(10):722–730. Doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00697.x
- 65 Park MH, Kinra S, Ward KJ, White B, Viner RM. Metformin for obesity in children and adolescents: a systematic review. *Diabetes Care* 2009;32(09):1743–1745. Doi: 10.2337/dc09-0258
- 66 Srinivasan S, Ambler GR, Baur LA, et al. Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(06):2074–2080. Doi: 10.1210/jc.2006-0241
- 67 Nogueira-de-Almeida CA, de Mello ED, de Mello PP, de Mello PD, Norzo RA, Ribas Filho D. Consenso da Associação Brasileira de Nutrologia sobre manejo da dislipidemia secundária à obesidade infanto-juvenil. *Int J Neurol* 2017;10:161–178
- 68 Falkner B, Daniels SR. Summary of the Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Hypertension* 2004;44(04):387–388. Doi: 10.1161/01.HYP.0000143545.54637.af
- 69 Malachias MV. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Presentation. *Arq Bras Cardiol* 2016;107(03, Suppl 3):Ohttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0066-782X2016004800001&nrm=iso
- 70 Brady TM, Redwine KM, Flynn JT American Society of Pediatric Nephrology. Screening blood pressure measurement in children: are we saving lives? *Pediatr Nephrol* 2014;29(06):947–950. Doi: 10.1007/s00467-013-2715-1
- 71 Costa KCM, Lima JC. Almeida CANd, Ciampo LAD, Souza CSBd. Variation of the brachial artery diameter in obese children: present and future. *Rev Paul Pediatr* 2012;30:431–437
- 72 Caixe SH, Garcia Saab Benedeti AC, Garcia J, Martins WDP, Mauad Filho F, Del Ciampo LA, et al. Evaluation of Echocardiography as a Marker of Cardiovascular Risk in Obese Children and Adolescents. *Int J Clin Pediatr* 2014;3:7. Doi: 10.14740/ijcp164w
- 73 Nogueira-de-Almeida CA, Benedeti ACGS, Garcia J, Caixe SH. Correlation Between Ultrasonographic Measures of the Abdominal Adiposity and Indicators of Obesity in Normal and Overweight/Obesity Children. *FASEB J* 2016;30:1165
- 74 Nogueira-de-Almeida CA, Caixe SH, Benedeti ACGS, Garcia J. Echocardiography Evaluation as a Marker of Cardiovascular Risk on Obese Children and Adolescents. *FASEB J* 2016;30:126
- 75 Nogueira-de-Almeida CA, Garcia J, Caixe SH, Benedeti ACGS. Ultrasonographic Assessment of the Common Carotid Intima-Media Complex in Normal Weight Children and in Overweight/Obese Children. *FASEB J* 2016;30:1165
- 76 Costa KCM, Ciampo LAD, Silva PS, Lima JC, Martins WP, Nogueira de Almeida CA. Ultrasonographic markers of cardiovascular disease risk in obese children. *Rev Paul Pediatr* 2018;36(02):171–175. Doi: 10.1590/1984-0462/2018;36;2;000160.10.1590/1984-0462/2018;36;2;00016

- 77 Garcia J, Benedeti ACGS, Caixe SH, Mauad Filho F, Nogueira-de-Almeida CA. Avaliação ultrassonográfica do complexo médio-intimal das carótidas comuns em crianças eutróficas e portadoras de sobrepeso/obesidade. *J Vasc Bras* 2019;18:••[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1677-54492019000100314&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492019000100314&nrm=iso)
- 78 SBP. Hipertensão arterial na infância e adolescência. *DC Nefrologia*; 2019[https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/21635c-MO-\\_Hipertensao\\_Arterial\\_Infanc\\_e\\_Adolesc.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/21635c-MO-_Hipertensao_Arterial_Infanc_e_Adolesc.pdf)
- 79 Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016;34(10):1887–1920[https://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/2016/10000/2016\\_European\\_Society\\_of\\_Hypertension\\_guidelines.2.aspx](https://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/2016/10000/2016_European_Society_of_Hypertension_guidelines.2.aspx)
- 80 Paula Bricarello L, Poltronieri F, Fernandes R, Retondario A, de Moraes Trindade EBS, de Vasconcelos FAG. Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure, overweight and obesity in adolescents: A systematic review. *Clin Nutr ESPEN* 2018;28:1–11. Doi: 10.1016/j.clnesp.2018.09.003
- 81 Asghari G, Yuzbashian E, Mirmiran P, Hooshmand F, Najafi R, Azizi F. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Dietary Pattern Is Associated with Reduced Incidence of Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *J Pediatr* 2016;174:178–184.e1. Doi: 10.1016/j.jpeds.2016.03.077
- 82 Burrello J, Erhardt EM, Saint-Hilary G, et al. Pharmacological Treatment of Arterial Hypertension in Children and Adolescents: A Network Meta-Analysis. *Hypertension* 2018;72(02):306–313. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10862