



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DIANA GOUVEIA TEIXEIRA

***OBESIDADE METABOLICAMENTE SAUDÁVEL EM CRIANÇAS
SEGUIDAS NUMA CONSULTA DE PEDIATRIA***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

Dr.ª RAQUEL SOARES

PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR OLIVEIRA

ABRIL/2021

**Curso de Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da
Universidade de Coimbra – Trabalho Final**

**Obesidade metabolicamente saudável em crianças seguidas
numa consulta de pediatria**

Trabalho realizado por:

Diana Gouveia Teixeira

Rua 25 de Abril, 5100-203 Lamego

dianateixeira97@hotmail.com

Sob a orientação de:

Dr.^a Raquel Soares

Professora Doutora Guiomar Oliveira

Abril 2021

ÍNDICE

Abreviaturas e Siglas	3
Resumo.....	4
Abstract.....	6
Introdução	8
Materiais e Métodos	10
Resultados	12
Discussão.....	16
Conclusão	20
Referências.....	21
Anexo I.....	25

ABREVIATURAS E SIGLAS

AAP, American Academy of Pediatrics

ALT, Alanina aminotransferase

AST, Aspartato aminotransferase

CHUC, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

CltT, Colesterol total

DM, Diabetes mellitus

DP, Desvio-padrão

FGNA, Fígado gordo não alcoólico

HDL, High-density Lipoprotein

HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

HTA, Hipertensão arterial

IC 95%, Intervalo de Confiança a 95%

IDF, International Diabetes Federation

IMC, Índice de Massa Corporal

LDL, Low-density Lipoprotein

NCEP, National Cholesterol Education Program

ObMñS, Obesidade metabolicamente não saudável

ObMS, Obesidade metabolicamente saudável

OMS, Organização Mundial de Saúde

PAD, Pressão arterial diastólica

PAS, Pressão arterial sistólica

RR, Risco relativo

TG, Triglicerídeos

RESUMO

Introdução: A obesidade infantil atingiu proporções epidêmicas a nível mundial, disseminando consigo inúmeras complicações para a saúde. Contudo, foi já demonstrada a existência de um subgrupo de crianças obesas que não exibem os tradicionais fatores de risco cardiometabólicos, designado por obesidade metabolicamente saudável (ObMS).

Objetivos: Os objetivos deste estudo foram a determinação da prevalência do fenótipo de ObMS em crianças e adolescente seguidos numa Consulta de Pediatria-Obesidade e a análise da sua relação com variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais.

Métodos: Conduziu-se um estudo observacional, retrospectivo e transversal, com base na revisão dos processos clínicos eletrónicos das crianças seguidas por obesidade numa Consulta de Pediatria-Obesidade, no ano de 2019. As crianças foram classificadas com “obesidade metabolicamente saudável” ou “obesidade metabolicamente não saudável” (ObMñS) de acordo com os critérios propostos por Damanhoury (2018). Realizou-se análise estatística descritiva e inferencial para a relação com as variáveis analisadas.

Resultados: Foi estudada uma amostra de 241 participantes, sendo 132 (54,8%) do sexo feminino, e com idades entre dois e 17 anos. A prevalência do fenótipo de ObMS na amostra foi de 61,8%. Não se verificaram diferenças significativas quanto à idade e ao sexo entre os grupos ObMS e ObMñS. O IMC (Z-score) nas crianças com idade igual ou superior a cinco anos foi significativamente inferior nas com fenótipo de ObMS ($p=0.040$). No grupo com ObMS, os níveis médios de colesterol total foram superiores ($p<0.001$), à custa de um HDL significativamente mais alto nestas crianças ($p<0.001$), sendo os níveis de triglicédeos ($p<0.001$), a pressão arterial sistólica (PAS) ($p=0.036$), a pressão arterial diastólica ($p=0.029$) e o índice HOMA-IR ($p=0.001$) significativamente inferiores. A frequência da resistência à insulina, determinada por um HOMA-IR $\geq 3,4$, foi significativamente superior nas crianças com ObMñS ($p<0.001$). O HDL (RR=1,421; IC 95% 1,279-1,579; $p<0.001$) e a Pressão Arterial Sistólica (RR=0,943; IC 95% 0,903-0,985; $p=0.008$) foram os únicos preditores independentes para o desenvolvimento de ObMS.

Discussão e Conclusão: Existem poucos estudos publicados com aplicação da definição de Damanhoury o que limita a comparação rigorosa com outros estudos. Encontram-se prevalências substancialmente inferiores, relacionadas provavelmente com a idade, tamanho da amostra e diferentes valores de corte das variáveis consideradas. Estudos longitudinais e prospetivos serão necessários para investigar melhor a estabilidade do fenótipo ObMS a longo prazo. Não obstante, a estratificação das crianças de acordo com o seu padrão metabólico, poderá permitir abordagens terapêuticas mais personalizadas e eficientes.

Palavras-chave: Obesidade pediátrica; Prevalência; Obesidade metabolicamente benigna; Síndrome metabólica; Resistência à insulina.

ABSTRACT

Introduction: Childhood obesity has reached epidemic proportions worldwide, spreading numerous health complications with it. However, it has already been demonstrated the existence of a subgroup of obese children who do not exhibit traditional cardiometabolic risk factors, called metabolically healthy obesity (MHO).

Objectives: The objectives of this study were to determine the prevalence of the MHO phenotype in children and adolescents followed in a Pediatric-Obesity Clinic and to analyse its relationship with demographic, clinical and laboratory variables.

Methods: An observational, retrospective and cross-sectional study was conducted, based on the review of the electronic clinical processes of children followed for obesity in a Pediatric-Obesity Clinic, in 2019. Children were classified as “metabolically healthy obesity” or “metabolically unhealthy obesity” (MUO) according to the criteria proposed by Damanhoury (2018). Descriptive and inferential statistical analysis was performed for the relationship with the analysed variables.

Results: A sample of 241 participants was studied, 132 (54.8%) of whom were female, with ages between two and 17 years. The prevalence of the MHO phenotype in the sample was 61.8%. There were no significant differences in age and sex between the MHO and MUO groups. The BMI (Z-score) in children with five years or older was significantly lower in those with MHO phenotype ($p=0.040$). In the MHO group, mean total cholesterol levels were higher ($p<0.001$), at the expense of significantly higher HDL in these children ($p<0.001$), with the triglyceride levels ($p<0.001$), systolic blood pressure (SBP) ($p=0.036$), diastolic blood pressure ($p=0.029$) and the HOMA-IR index ($p=0.001$) being significantly lower. The frequency of insulin resistance, determined by $\text{HOMA-IR} \geq 3.4$, was significantly higher in children with MUO ($p<0.001$). HDL (RR=1,421; 95% CI 1,279-1,579; $p<0.001$) and Systolic Blood Pressure (RR=0,943; 95% CI 0.903-0.985; $p=0.008$) were the only independent predictors for the development of MHO.

Discussion and Conclusion: There are few published studies using the Damanhoury definition, which limits the rigorous comparison with other studies. Lower prevalences are found, probably related to age, sample size and different cut-off values for the determined variables. Longitudinal and prospective studies will be needed to further investigate the long-term stability of the MHO phenotype. Nevertheless, the stratification of children according to their metabolic pattern, may allow more personalized and efficient therapeutic approaches.

Key-words: Pediatric obesity; Prevalence; Obesity, metabolically benign; Metabolic syndrome; Insulin resistance.

INTRODUÇÃO

A obesidade representa um dos mais importantes problemas de saúde pública do século XXI, verificando-se que, quando surge na infância e adolescência, é um problema de saúde que tende a persistir na vida adulta.¹⁻⁶ Esta epidemia global, com prevalência crescente em todo o mundo, constitui um fator de risco para o desenvolvimento de um largo espectro de complicações que atualmente vão surgindo em idades cada vez mais precoces.^{1-4,6} As doenças cardiovasculares (DCV), a diabetes *mellitus* tipo 2 e os efeitos nocivos na saúde mental, como a baixa autoestima e depressão, são algumas das consequências associadas à obesidade que, a longo prazo, podem determinar um aumento na morbidade e uma redução potencialmente significativa na esperança média de vida.¹⁻⁸

Não obstante as complicações serem amplamente reconhecidas, são já muitos os estudos em adultos que demonstram a existência de um subgrupo de indivíduos com obesidade que apresenta um risco de complicações cardiometabólicas menor que o esperado para o seu grau de obesidade. Surgiu assim o conceito de obesidade metabolicamente saudável (ObMS), cujo fenótipo tem vindo também a ser estudado em crianças e adolescentes.^{3,4}

Descrita pela primeira vez nos anos 80, a ObMS tem sido definida pela ausência dos componentes que definem a síndrome metabólica, nomeadamente revelando sensibilidade à insulina preservada, tensão arterial normal, níveis séricos de glicose, lípidos e enzimas hepáticas dentro de valores normais, e ainda perfil hormonal, inflamatório e imunológico sem alterações.^{4,9} A ausência de uma definição universal, com parâmetros e critérios bem definidos para identificação desta entidade, tem dificultado a comparação entre estudos.^{9,10} Desta forma, em pediatria, a prevalência descrita da ObMS varia entre 3 a 87%, dependendo da definição utilizada, dos parâmetros avaliados e ainda dos valores de corte assumidos para classificação de cada parâmetro em análise.⁴

Em 2018, Damanhoury propôs a primeira definição de ObMS para crianças e adolescentes dos dois aos 18 anos, baseada num consenso internacional de peritos:⁹ presença de um valor de lipoproteínas de alta densidade (HDL) séricas superior a 40 mg/dl, nível de triglicéridos (TG) igual ou inferior a 150 mg/dl, tensão arterial igual ou inferior ao percentil 90 para a idade, sexo e percentil de estatura e uma medição da glicémia (considerada glicémia em jejum igual ou inferior a 100 mg/dl, com uma concordância de apenas 79% dos peritos).

Em pediatria, a discriminação deste fenótipo de ObMS tem-se mostrado interessante, já que pode permitir uma abordagem mais eficiente da obesidade infantil, com elaboração de estratégias terapêuticas mais individualizadas, baseadas na estratificação dos indivíduos obesos de acordo com seu fenótipo metabólico e o seu risco.¹⁰ Por outro lado, é defendido

por alguns autores que este poderá ser um bom modelo para investigar e esclarecer melhor os mecanismos que associam a obesidade às doenças cardiometabólicas, nomeadamente na perspectiva de identificação de fatores protetores, que possam ser reforçados nas medidas promotoras de saúde e preventivas de doença.^{4,5,10,11}

O objetivo principal deste trabalho foi determinar a prevalência do fenótipo de ObMS nas crianças e adolescentes seguidos na Consulta de Pediatria-Obesidade do Serviço de Pediatria Ambulatória do Hospital Pediátrico - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Foi avaliada também a relação deste fenótipo com variáveis demográficas, clínicas, parâmetros da definição e ainda outros indicadores de saúde metabólica, como a insulinoresistência, alterações dos lípidos não HDL e alterações das transaminases.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo e transversal, com base na recolha de dados registados nos processos clínicos eletrónicos (SClínico®) das crianças seguidas na Consulta de Pediatria-Obesidade do Serviço de Pediatria Ambulatória, do Hospital Pediátrico - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), no ano de 2019. Foram registados dados demográficos, clínicos e laboratoriais, aplicando-se, posteriormente, a definição de ObMS proposta por Damanhoury.⁹

Foram incluídas no estudo crianças e adolescentes entre os dois e os 17 anos, inclusive, com obesidade confirmada, que tivessem realizado em algum momento do seguimento análises em jejum. A obesidade foi definida tendo por base os critérios de referência da Organização Mundial de Saúde (OMS):¹² Z-score do IMC superior a + 3 desvios padrão (DP) nas crianças com idade inferior a cinco anos e superior a + 2 DP nas com idade entre os cinco e os 17 anos. O Z-score do IMC foi calculado com recurso à calculadora antropométrica integrada no software WHO AnthroPlus (versão 1.0.4). Foram considerados os seguintes critérios de exclusão: (1) ausência de análises sanguíneas ou de algum parâmetro constituinte da definição de ObMS adotada; (2) obesidade associada a síndromes identificadas; (3) presença de patologia endócrina, imunológica, oncológica, genética ou doença cardiovascular congénita; (4) hipertensão arterial (HTA) secundária; (5) tratamento com fármacos que possam interferir com o peso, a regulação do apetite, a tensão arterial ou o metabolismo dos lípidos e da glicose.

Foi inicialmente analisada a informação clínica de todas as crianças e adolescentes seguidos em consulta de Pediatria-Obesidade em 2019, para seleção da amostra. Registaram-se seguidamente em base Excel® anonimizada os dados demográficos, clínicos e laboratoriais relativos à consulta em que os indivíduos selecionados realizaram análises sanguíneas pela primeira vez, no decurso do seguimento em consulta. Foram consideradas as seguintes variáveis:

i) demográficas: idade e sexo;

ii) clínicas: peso, estatura, índice de massa corporal (IMC), tensão arterial (TA), antecedentes familiares de primeiro grau com obesidade e doença cardiometabólica (diabetes, HTA, doença cardíaca e dislipidémia);

iii) laboratoriais: valores séricos de colesterol total (CltT), lipoproteínas de alta densidade (HDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), triglicérideos (TG), glicémia em jejum, insulina, alanina aminotransferase (ALT) e a aspartato aminotransferase (AST).

As crianças foram divididas, de acordo com a idade, em três grupos: 2-4 anos, 5-10 anos e 11-17 anos.

Para avaliação do percentil da TA foram utilizadas as tabelas de percentis de tensão arterial da American Academy of Pediatrics (AAP),¹³ em função do sexo, idade e percentil de estatura.

Foram classificados como elevados valores de CItT e LDL superiores ou iguais a 200 mg/dl e 130 mg/dl, respetivamente, com base nos critérios definidos pelo National Cholesterol Education Program (NCEP)¹⁴ e elevação da ALT se superior a 40 U/L.^{15,16} Foi considerada insulinoresistência se HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance) superior ou igual a 3,4,¹⁷ calculado a partir da fórmula [insulina de jejum ($\mu\text{U/mL}$) x glicemia de jejum (mg/dL) / 405].¹⁸

Definiu-se ObMS⁹ na presença de todos os critérios que se seguem: (1) lipoproteínas de alta densidade superiores a 40 mg/dl; (2) triglicérideos iguais ou inferiores a 150 mg/dl; (3) PAS e PAD iguais ou inferiores ao percentil 90; (4) glicémia em jejum igual ou inferior a 100 mg/dl. Os doentes foram classificados em “obesidade metabolicamente saudável” (ObMS) ou “obesidade metabolicamente não saudável” (ObMñS) conforme a presença ou ausência, respetivamente, dos critérios supramencionados.

Análise estatística:

As variáveis contínuas foram apresentadas sob a forma de média e desvio-padrão e as categóricas através da frequência relativa e absoluta. O teste *Kolmogorov-Smirnov* foi usado para analisar a normalidade da distribuição das variáveis contínuas. Os testes *Qui-quadrado*, *t-student* e *Mann-Whitney* permitiram estudar associações de variáveis e diferenças significativas entre géneros e entre os dois grupos de doentes com ObMS e ObMñS. A regressão logística binária permitiu determinar os fatores associados ao desenvolvimento da ObMS. A análise estatística foi realizada com recurso ao *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 25, com um nível de significância α definido a 0.05.

Cumprimento das normas éticas:

Este estudo foi aprovado pelo Conselho de Administração e pela Comissão de Ética para a Saúde do CHUC (nº 094/CES de 25/02/2021), com dispensa de apresentação de consentimento informado (Anexo I).

RESULTADOS

No ano de 2019 foram observadas em Consulta de Pediatria-Obesidade 410 crianças e adolescentes, num total de 716 consultas. Integraram a amostra para estudo 241, após aplicação dos critérios de exclusão, sendo os mais frequentes a ausência de análises sanguíneas ou de algum parâmetro constituinte da definição de ObMS adotada e o tratamento com fármacos que interfiram com o peso, regulação do apetite, tensão arterial ou metabolismo dos lípidos e da glicose, como o metilfenidato, corticoides, antidepressivos e antipsicóticos.

A análise descritiva geral e comparativa entre géneros das variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais recolhidas encontra-se representada na Tabela 1.

Os indivíduos da amostra apresentavam entre os dois e os 17 anos, com uma idade média \pm desvio padrão de $9,4 \pm 3,2$ anos, sendo 132 (54,8%) do sexo feminino. O IMC (Z-score) das crianças com cinco anos ou mais ($p=0.004$), os níveis médios de HDL ($p=0.001$), a glicémia ($p<0.001$) e a frequência de doentes com ALT elevada ($p=0.008$), foram significativamente superiores nos rapazes ($n=109$) relativamente às raparigas ($n=132$).

Registavam antecedentes familiares de doença cardiovascular ou metabólica 61,4% ($n=148$) das crianças, sendo a obesidade o mais frequente (51,0%; $n=123$), enquanto a DM apenas foi verificada em 8,3% ($n=20$). Os antecedentes familiares de primeiro grau de obesidade foram significativamente mais comuns nas raparigas ($p=0.048$).

A prevalência de ObMS na amostra foi considerada 61,8% ($n=149$). A Tabela 2 apresenta as características dos participantes com ObMS e ObMñS.

Não se verificaram diferenças significativas entre estes dois grupos (ObMS *versus* ObMñS) quanto à idade e ao sexo. O IMC (Z-score) nas crianças com idade igual ou superior a cinco anos foi significativamente inferior nas que pertencem ao grupo ObMS ($p=0.040$). Os níveis médios de colesterol total foram superiores no grupo com ObMS ($p<0.001$), à custa de um valor de HDL significativamente mais elevado nestas crianças ($p<0.001$). Por outro lado, os níveis de triglicédeos ($p<0.001$), a pressão arterial sistólica ($p=0.036$), e diastólica ($p=0.029$) e o índice HOMA-IR ($p=0.001$) foram significativamente inferiores nos casos com ObMS. Apesar da frequência da resistência à insulina, determinada por um HOMA-IR $\geq 3,4$, ter sido significativamente superior nas crianças com ObMñS ($p<0.001$), foram contabilizadas 27 (18,1%) crianças com insulinoresistência também no grupo com ObMS. Não se verificaram diferenças significativas face às restantes variáveis recolhidas.

TABELA 1 | Características gerais da amostra (n=241) e de acordo com o sexo.

Variável	Total (n=241)	Sexo		Valor P
		Rapazes (n=109)	Raparigas (n=132)	
Idade (anos), média±DP	9,4±3,2	9,7±3,0	9,1±3,3	.130
Grupo etário, % (n)				.054
2 a 4 anos	5,0 (12)	1,8 (2)	7,6 (10)	
5 a 10 anos	61,0 (147)	58,7 (64)	62,9 (83)	
11 a 17 anos	34,0 (82)	39,4 (43)	29,5 (39)	
IMC (Z-score) < 5 anos, média±DP	4,9±1,8	4,0±1,2	5,0±1,8	.758
IMC (Z-score) ≥ 5 anos, média±DP	3,0±0,7	3,1±0,8	2,9±0,6	.004
HDL (mg/dl), média±DP	45,5±9,7	47,9±10,7	43,6±8,2	.001
TG (mg/dl), média±DP	80,0±36,7	81,7±43,9	78,7±29,5	.523
Glicémia (mg/dl), média±DP	87,9±6,1	89,7±6,4	86,5±5,5	<.001
PAS (mmHg), média±DP	102,6±12,4	103,7±12,4	101,7±12,3	.212
PAS ≥ P₉₀ mmHg, % (n)	4,6 (11)	4,6 (5)	4,5 (6)	.988
PAD (mmHg), média±DP	57,5±7,5	56,8±7,1	58,0±7,7	.340
PAD ≥ P₉₀ mmHg, % (n)	0,4 (1)	0,0 (0)	0,8 (1)	1.000
HOMA-IR, média±DP	2,6±1,8	2,6±2,0	2,6±1,6	.810
HOMA-IR ≥ 3,40, % (n)	26,1 (63)	26,6 (29)	25,8 (34)	.926
ALT (U/L), média±DP	28,3±17,6	31,7±24,0	25,6±8,9	.050
ALT > 40 U/L, % (n)	10,8 (26)	16,5 (18)	6,1 (8)	.008
CltT (mg/dl), média±DP	161,8±29,4	163,6±29,0	160,3±29,7	.483
CltT ≥ 200 mg/dl, % (n)	8,7 (21)	7,3 (8)	9,8 (13)	.492
LDL (mg/dl), média±DP	101,1±27,1	99,8±25,5	102,2±28,3	.453
LDL ≥ 130 mg/dl, % (n)	17,0 (41)	14,7 (16)	18,9 (25)	.367
Antecedentes familiares, % (n)	61,4 (148)	60,6 (66)	62,1 (82)	.953
DM	8,3 (20)	9,2 (10)	7,6 (10)	.654
HTA	12,9 (31)	16,5 (18)	9,8 (13)	.124
Obesidade	51,0 (123)	44,0 (48)	56,8 (75)	.048
Dislipidemia	13,7 (33)	13,8 (15)	13,6 (18)	.978

TABELA 2 | Comparação das características das crianças e adolescentes com Obesidade Metabolicamente Saudável (ObMS), n= 149 e Obesidade Metabolicamente Não Saudável (ObMñS), n=92.

Variável	ObMS (n=149)	ObMñS (n=92)	Valor P
Sexo, % (n)			.078
Masculino	49,7 (74)	38,0 (35)	
Feminino	50,3 (75)	62,0 (57)	
Idade (anos), média±DP	9,1±3,0	9,7±3,5	.222
Grupo etário, % (n)			.455
2 a 4 anos	4,0 (6)	6,5 (6)	
5 a 10 anos	63,8 (95)	56,5 (52)	
11 a 17 anos	32,2 (48)	37,0 (34)	
IMC (Z-score) < 5 anos, média±DP	2,9±0,7	3,1±0,7	.818
IMC (Z-score) ≥ 5 anos, média±DP	4,7±1,8	5,0±1,8	.040
HDL (mg/dl), média±DP	50,4±7,5	37,7±7,4	<.001
TG (mg/dl), média±DP	71,5±27,4	93,9±44,8	<.001
Glicémia (mg/dl), média±DP	88,0±5,1	87,8±7,6	.286
PAS (mmHg), média±DP	101,2±10,9	104,9±14,2	.036
PAS ≥ P₉₀ mmHg, % (n)	0,0 (0)	12,0 (11)	<.001
PAD (mmHg), média±DP	56,7±7,4	58,8±7,5	.029
PAD ≥ P₉₀ mmHg, % (n)	0,0 (0)	1,1 (1)	.378
HOMA-IR, média±DP	2,2±1,3	3,2±2,2	.001
HOMA-IR ≥ 3,40, % (n)	18,1 (27)	39,1 (36)	<.001
ALT (U/L), média±DP	26,4±9,2	31,4±26,1	.688
ALT > 40 U/L, % (n)	8,7 (13)	14,1 (13)	.143
ClT (mg/dl), média±DP	167,2±27,6	152,9±30,1	<.001
ClT ≥ 200 mg/dl, % (n)	10,7 (16)	5,4 (5)	.156
LDL (mg/dl), média±DP	101,2±27,8	101,1±26,0	.976
LDL ≥ 130 mg/dl, % (n)	18,8 (28)	14,1 (13)	.368
Antecedentes familiares, % (n)			.232
DM	59,1 (88)	65,2 (60)	.861
HTA	8,1 (12)	8,7 (8)	.644
Obesidade	12,1 (18)	14,1 (13)	.181
Dislipidemia	47,7 (71)	56,5 (52)	.165

Relativamente aos quatro parâmetros que integram a definição de ObMS, verificou-se que das crianças com ObMñS (38,2%; n=92), 77 (83,7%) tinham presente apenas um fator de risco, enquanto 15 (16,3%) apresentavam dois fatores de risco alterados. Não se verificou a existência de crianças com três ou quatro fatores de risco em simultâneo. O HDL foi o parâmetro da definição que surgiu mais vezes alterado (80,4%; n=74), seguindo-se os TG e a TA, cada um igualmente alterado em 12 (13%) crianças. O parâmetro menos frequentemente alterado foi a glicémia, que se mostrou elevada em apenas 9 (9,8%) crianças.

A Tabela 3 representa os resultados dos modelos de regressão logística uni e multivariada para o desenvolvimento de ObMS.

Na regressão logística univariada, as variáveis associadas à presença do fenótipo ObMS foram o IMC (Z-score) nas crianças com idade igual ou superior a cinco anos, o HDL, os TG, a PAS, a PAD, o HOMA-IR e o CltT. As variáveis com uma associação significativa na análise univariada foram incluídas no modelo de regressão multivariado. Neste último, os níveis de HDL (RR=1,421; IC 95% 1,279-1,579; p<0.001) e a pressão arterial sistólica (RR=0,943; IC 95% 0,903-0,985; p=0.008) foram os únicos preditores independentes da presença de ObMS. Admitiu-se, assim, que os níveis mais elevados de HDL e PAS aumentam e diminuem, respetivamente, a probabilidade de classificação com o fenótipo de ObMS.

TABELA 3 | Fatores associados com o desenvolvimento de Obesidade Metabolicamente Saudável (ObMS): regressão logística uni e multivariada.

Variável	Regressão univariada			Regressão multivariada		
	RR	IC 95%	Valor P	RR	IC 95%	Valor P
IMC (Z-score) ≥ 5 anos	0,679	0,464-0,994	.046	0,695	0,436-1,108	.127
HDL (mg/dl)	1,343	1,243-1,451	<.001	1,421	1,279-1,579	<.001
TG (mg/dl)	0,982	0,973-0,990	<.001	0,997	0,982-1,012	.673
PAS (mmHg)	0,976	0,955-0,997	.027	0,943	0,903-0,985	.008
PAD (mmHg)	0,961	0,928-0,996	.030	1,016	0,952-1,085	.629
HOMA-IR	0,708	0,595-0,843	<.001	0,819	0,615-1,091	.172
CltT (mg/dl)	1,018	1,008-1,028	<.001	0,994	0,974-1,013	.525

DISCUSSÃO

Neste estudo, com a aplicação da definição proposta por Damanhoury,⁹ a prevalência de crianças e jovens obesos com fenótipo de ObMS foi cerca de dois terços do grupo total (61,8%). Este valor na literatura varia entre 3 e 87%,⁴ verificando-se uma enorme variabilidade, certamente explicada pelas diferentes metodologias dos estudos, incluindo os critérios de definição e o tipo de amostra considerada (crianças com obesidade, excesso de peso ou peso normal; dimensão; idade; diferenças étnicas e culturais).¹⁹ Estudos recentes,^{20,21} que aplicaram igualmente a definição de ObMS por nós adotada (Damanhoury),⁹ registaram prevalências deste fenótipo entre 27,6% e 39%, muito inferiores à encontrada no nosso trabalho. Uma possível explicação para esta discrepância poderá ser o menor número de participantes da nossa amostra, bem como o posicionamento das unidades nas redes de referenciação dos doentes, podendo a gravidade da obesidade das amostras ser diferente de acordo com o nível de diferenciação hospitalar. Num trabalho, desenvolvido na Arábia Saudita,⁵ em que foram utilizadas duas definições para ObMS, uma baseada na International Diabetes Federation (IDF)²² e outra proposta por Prince et al.,¹¹ a prevalência variou pouco, entre 20,9% e 23,8%. Uma prevalência semelhante, de 21,7%, foi obtida num estudo na Sérvia,²³ aplicando também a definição da IDF, enquanto num estudo alemão,²⁴ com a definição de Prince et al., a prevalência de ObMS foi superior, com 49%. Alguns estudos,^{21,25,26} para além da definição de ObMS com os fatores de risco cardiometabólicos, incluíram ainda uma segunda definição, baseada na ausência de resistência à insulina, através da determinação do índice HOMA-IR. As prevalências obtidas com a primeira definição variaram entre 27,1% e 36,8%, enquanto para a segunda se registaram valores mais altos, entre 44,4% e 68,8%.^{21,25,26} No nosso estudo, se adicionássemos como critério à definição aplicada a ausência de insulinoresistência, a prevalência de ObMS baixaria para 50,6%.

É frequente a literatura descrever as crianças identificadas com o fenótipo de ObMS, como sendo mais jovens^{5,11,19-21,23-25,27} e predominantemente do sexo feminino,^{5,20,23,27,28} embora também existam estudos^{19,29} que demonstram resultados opostos, onde predominam os rapazes. Os nossos resultados, contudo, não revelaram diferenças estatisticamente significativas, em relação à idade e ao sexo, entre os grupos de comparação (ObMS *versus* ObMñS). Este foi também o resultado evidenciado por outros autores, nomeadamente Yoon et al. (Coreia do Sul).²⁵ Ainda não estão totalmente compreendidas as razões de eventuais discrepâncias entre género e idade, mas apontam-se as diferenças a nível hormonal, nos comportamentos de estilo de vida e/ou na distribuição da gordura corporal como possíveis fatores influenciadores.⁹

Em sintonia com os nossos resultados estão os estudos que demonstram um predomínio de crianças menos obesas, ou seja, com menor IMC (Z-score), no grupo com ObMS.^{5,24-26} No entanto, estudos realizados na Itália²⁰ e na Sérvia²³ não demonstraram diferenças significativas entre grupos neste indicador.

A maioria dos fatores de risco cardiometabólicos, como valores elevados da TA e dos TG e diminuídos do HDL, foram significativamente mais favoráveis nos participantes com ObMS, encontrando-se em concordância com estudos anteriores.^{5,20,21,23-26} Quanto à distribuição dos fatores de risco (HDL baixo, TA elevada, TG elevados e glicémia elevada) nas crianças com fenótipo de ObMñS, verificou-se que a grande maioria (83,7%) tinha presente apenas um ou dois (16,3%) dos fatores de risco, não tendo sido detetadas crianças com três ou quatro destes fatores em simultâneo. Num estudo em Itália,²⁰ mencionaram de forma idêntica um predomínio de um (53,1%) ou dois (36,3%) fatores de risco nas crianças com fenótipo de ObMñS, embora reportassem também, em menor número, crianças com associação de três (7,8%) ou quatro (2,7%) fatores de risco. No nosso trabalho, o parâmetro mais vezes alterado nessas crianças foi o valor baixo de HDL (80,4%), um resultado sobreponível a pelo menos mais dois estudos.^{23,25} Existem, no entanto, trabalhos^{20,24} que apontam os valores elevados de TA e/ou de TG como sendo os parâmetros com maior preponderância neste grupo de crianças com ObMñS. Já o parâmetro menos frequentemente alterado, tanto na nossa análise como nos restantes trabalhos,^{20,23-25} foi o valor da glicémia, mostrando-se elevada entre 8,5% e 13,6% das crianças com ObMñS. Embora sejam frequentemente reportados valores de glicémia mais baixos nas crianças com ObMS,^{5,20,21,24-26} o mesmo não se verificou na nossa análise, nem na de Vukovic et al.,²³ cujos resultados não evidenciaram diferenças significativas deste parâmetro entre os grupos de ObMS e ObMñS. Apenas constatámos diferenças da glicémia relativamente ao sexo, com a identificação de valores superiores nos rapazes em relação às raparigas.

O conhecimento atual evidencia a presença de sensibilidade à insulina preservada nas crianças com ObMS, através de índices de HOMA-IR mais baixos, o que também se comprovou no nosso trabalho.^{20,21,23-26} No grupo com ObMñS identificou-se consequentemente maior frequência de resistência à insulina (HOMA-IR \geq 3,4).

Os níveis de ALT são considerados preditores de fígado gordo não alcoólico (FGNA), que é a doença hepática crónica mais comum em pediatria, sendo a obesidade o seu principal fator de risco.³⁰ Por estas razões, a AAP recomenda a utilização dos níveis de ALT para rastreio de esteatose hepática em todas as crianças com obesidade.³⁰ Nos trabalhos de Vukovic et al.²³ e Yoon et al.²⁵ os níveis de ALT foram inferiores no grupo ObMS. No entanto, ao contrário do que seria esperado, na nossa amostra não se detetou diferenças nos níveis de ALT entre os

grupos. Apenas se verificou maior predomínio de ALT elevada (superior a 40 IU/L), no sexo masculino, comparativamente ao feminino.

Quanto ao biomarcador LDL, ainda que se encontrem alguns estudos^{5,26} que verifiquem valores mais baixos nas crianças com ObMS, existem outros,^{21,23} o nosso inclusive, que não replicam esta diferença entre os dois fenótipos metabólicos de crianças e jovens com obesidade. Estes achados podem também ser atribuídos a uma constituição mais saudável, idade mais jovem, efeitos da etnicidade ou menor tamanho da amostra dos participantes estudados.¹⁹

Quando aplicado o modelo de regressão logística univariada verificaram-se diferenças significativas em variáveis como o IMC (Z-score) nas crianças com idade igual ou superior a cinco anos, o HDL, os TG, a PAS, a PAD, o HOMA-IR e o CItT. Contudo, depois de efetuada a análise multivariada apenas o HDL e a PAS foram considerados como fatores preditores de ObMS, ou seja, estes parâmetros podem de forma independente ajudar na identificação das crianças com este fenótipo. Admitiu-se, deste modo, que os valores elevados de HDL e PAS, aumentam e diminuem, respetivamente, a probabilidade de apresentação do fenótipo ObMS.

Aquando da comparação entre os fenótipos ObMS e ObMñS, dos parâmetros extra definição incluídos, apenas o índice HOMA-IR e o CItT apresentaram diferenças significativas. Estes resultados faziam prever uma contribuição potencialmente significativa do índice HOMA-IR na deteção do fenótipo de ObMS. No entanto, esta suspeita não se concretizou estatisticamente quando se incluiu o índice HOMA-IR na regressão logística multivariada, impossibilitando a classificação do índice HOMA-IR como preditor independente para o fenótipo de ObMS. Curiosamente, 27 (18,1%) crianças do grupo com ObMS apresentavam um HOMA-IR elevado ($\text{HOMA-IR} \geq 3,40$), ou seja, apresentavam resistência à insulina, apesar de terem sido classificadas como metabolicamente saudáveis.

Embora ainda não estejam totalmente esclarecidos os fatores protetores que contribuem para a existência do fenótipo de ObMS, são muitos os autores que têm tentado identificar os seus possíveis preditores.⁴ Por exemplo, contrariamente aos nossos resultados, Genovesi et al.,²⁰ Pizano-Zárate et al.²¹ e Vukovic et al.²³ identificaram o HOMA-IR normal como preditor de ObMS. Adicionalmente, Vukovic et al.²³ estabelece ainda uma relação entre este fenótipo metabólico e o sexo masculino, apesar de outros trabalhos⁵ apontarem antes o feminino, como o mais preponderante na ObMS. Certos estudos, nomeadamente o de Nasreddine et al.⁵ e o de Yoon et al.,²⁵ acrescentam os valores mais baixos do perímetro abdominal e do IMC (Z-score) à lista de potenciais preditores de ObMS.

Num estudo longitudinal, conduzido por Reinehr et al.²⁴ foi identificado ainda o estágio pubertário como preditor de ObMS, aspeto não avaliado no nosso estudo. Foi evidenciado que a entrada na puberdade duplica o risco das crianças transitarem para ObMñS e a passagem da fase intermédia da puberdade para a final, pelo contrário, triplica a probabilidade das crianças com ObMñS passarem a ObMS.

É importante realçar que, neste trabalho, as crianças com ObMS apresentam-se mais saudáveis que os seus pares com ObMñS, com base apenas nos tradicionais fatores de risco cardiometabólicos. Desconhece-se, no entanto, se estas diferenças detetadas entre fenótipos permanecerão estáveis a longo prazo, existindo poucos estudos longitudinais que permitam conhecer o prognóstico. No nosso estudo também não se avaliaram outros domínios da saúde, como a nível musculoesquelético e respiratório. Reinehr et al. demonstrou num estudo longitudinal, com uma grande dimensão de população pediátrica, que a maioria (68%) das crianças classificadas inicialmente com ObMS mantinham este fenótipo ao fim de um ano de seguimento.²⁴

O nosso estudo tem algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. É uma análise transversal, permitindo apenas descrever associações entre alguns dados demográficos, clínicos e fatores de risco cardiometabólicos e os fenótipos ObMS e ObMñS, em determinado momento da vida da criança, não possibilitando prever a possível transição de fenótipos a longo prazo. A nossa amostra apresenta ainda uma dimensão limitada e é constituída por crianças e adolescentes obesos seguidos num hospital do grupo III, universitário com elevado nível de diferenciação, o que implica que as conclusões obtidas não devam ser inferidas para a população pediátrica com obesidade em Portugal. Por último, a definição proposta por Damanhoury⁹ é relativamente recente, havendo poucos estudos que a aplicaram, o que não permite uma comparação rigorosa com os resultados de outros autores.

Não obstante, até onde nos foi possível saber, o nosso estudo é o primeiro em Portugal a investigar a prevalência e as características clínicas e laboratoriais do fenótipo ObMS em crianças e adolescentes com obesidade.

CONCLUSÃO

A prevalência do fenótipo de obesidade metabolicamente saudável (ObMS) nas crianças e adolescentes seguidos na Consulta Pediatria-Obesidade aproxima-se de dois terços do grupo total seguido com o diagnóstico de obesidade. Não se verificou diferença significativa relativamente ao sexo e à idade entre os ObMS e os ObMñS. O perfil cardiometabólico foi substancialmente mais favorável nas crianças com ObMS. As variáveis que se revelaram preditoras de ObMS foram os valores elevados e baixos de HDL e de PAS respetivamente.

O uso de uma definição única e universal para ObMS, como a de Damanhoury,⁹ é fundamental para a promoção de avanços nesta área, revelando-se crucial aquando da comparação dos resultados entre diferentes estudos. No entanto, com vista a uma melhor caracterização do fenómeno ObMS, poderão ser avaliadas de forma complementar outras variáveis como o HOMA-IR, a ALT, o perímetro abdominal e o estágio pubertário. A concretização no futuro de mais estudos nesta área, sobretudo longitudinais, facilitará a compreensão da prevalência, dos fatores preditores e protetores de ObMS e ainda dos mecanismos que poderão estar na base da transição da ObMS para a ObMñS de maior gravidade clínica e de prognóstico.⁴

A atual prevalência da obesidade infantil justifica a necessidade de se estratificar estes doentes de acordo com o seu padrão metabólico, para que possam beneficiar de abordagens terapêuticas mais personalizadas e eficientes.²⁶

REFERÊNCIAS

1. Reilly JJ. Descriptive epidemiology and health consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19:327-341.
2. Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *Lancet.* 2002;360:473-82.
3. Stefan N, Häring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(2):152-62.
4. Vukovic R, Dos Santos TJ, Ybarra M, Atar M. Children With Metabolically Healthy Obesity: A Review. *Frontiers in Endocrinology.* 2019;10(865).
5. Nasreddine L, Tamim H, Mailhac A, AlBuhairan FS. Prevalence and predictors of metabolically healthy obesity in adolescents: findings from the national “Jeeluna” study in Saudi-Arabia. *BMC Pediatrics.* 2018;18(1):281.
6. Goday A, Calvo E, Vázquez LA, Caveda E, Margallo T, Catalina-Romero C, et al. Prevalence and clinical characteristics of metabolically healthy obese individuals and other obese/non-obese metabolic phenotypes in a working population: results from the Icaria study. *BMC Public Health.* 2016;16:248.
7. Blüher S, Schwarz P. Metabolically healthy obesity from childhood to adulthood - Does weight status alone matter? *Metabolism.* 2014;63(9):1084-92.
8. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev.* 2020;41(3):405-20.
9. Damanhoury S, Newton AS, Rashid M, Hartling L, Byrne JLS, Ball GDC. Defining metabolically healthy obesity in children: a scoping review. *Obes Rev.* 2018;19(11):1476-91.
10. Chiesa C, Pacifico L, Xi B, Cadenas-Sanchez C. Editorial: Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Children and Adolescents. *Frontiers in Endocrinology.* 2020;11(850).
11. Prince RL, Kuk JL, Ambler KA, Dhaliwal J, Ball GD. Predictors of metabolically healthy obesity in children. *Diabetes Care.* 2014;37(5):1462-8.
12. World Health Organization. Obesity and Overweight. 2020; [consultado a 13 de fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
13. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017;140(3):e20171904.
14. National Cholesterol Education Program (NCEP): Highlights of the Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics.*

- 1992;89(3):495-501.
15. Network TEPHCV. Three Broad Modalities in the Natural History of Vertically Acquired Hepatitis C Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(1):45-51.
 16. England K, Thorne C, Pembrey L, Tovo P-A, Newell M-L. Age- and Sex-related Reference Ranges of Alanine Aminotransferase Levels in Children: European Paediatric HCV Network. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2009;49(1):71-7.
 17. van der Aa M, Knibbe C, Boer A, van der Vorst M. Definition of insulin resistance affects prevalence rate in pediatric patients: a systematic review and call for consensus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2017;30(2):123-131.
 18. Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28:412–419.
 19. Rocha E, Vogel M, Stanik J, Pietzner D, Willenberg A, Korner A, et al. Serum uric acid levels as an indicator for metabolically unhealthy obesity in children and adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2018;90:19–27
 20. Genovesi S, Antolini L, Orlando A, Gilardini L, Bertoli S, Giussani M, et al. Cardiovascular Risk Factors Associated With the Metabolically Healthy Obese (MHO) Phenotype Compared to the Metabolically Unhealthy Obese (MUO) Phenotype in Children. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:27.
 21. Pizano-Zárate ML, Horta-Baas G, Nuñez-Hernández JA, Montiel-Jarquín Á J, Tolentino-Dolores M, Hernández-Trejo M, et al. Prevalence and characteristics of the metabolically healthy obese phenotype in children and adolescents in a Mexican state. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2020;67(10):625-635.
 22. International Diabetes Federation. The IDF consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents. 2006.
 23. Vukovic R, Milenkovic T, Mitrovic K, Todorovic S, Plavsic L, Vukovic A, Zdravkovic D. Preserved insulin sensitivity predicts metabolically healthy obese phenotype in children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2015;174(12):1649-55.
 24. Reinehr T, Wolters B, Knop C, Lass N, Holl RW. Strong Effect of pubertal status on metabolic health in obese children: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):301–308.
 25. Yoon DY, Lee YA, Lee J, Kim JH, Shin CH, Yang SW. Prevalence and Clinical Characteristics of Metabolically Healthy Obesity in Korean Children and Adolescents: Data from the Korea National Health and Nutrition Examination

- Survey. *J Korean Med Sci.* 2017;32(11):1840-1847.
26. Li L, Yin J, Cheng H *et al.* Identification of genetic and environmental factors predicting metabolically healthy obesity in children: data from the BCAMS study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(4):1816–1825.
 27. Rey-Lopez JP, de Rezende LF, Pastor-Valero M, Tess BH. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity.* 2014;15(10):781-790.
 28. Cadenas-Sanchez C, Ruiz JR, Labayen I, Huybrechts I, Manios Y, González-Gross M, *et al.* Prevalence of Metabolically Healthy but Overweight/Obese Phenotype and Its Association With Sedentary Time, Physical Activity, and Fitness. *J Adolesc Health.* 2017;61(1):107-114.
 29. Chun S, Lee S, Son HJ, *et al.* Clinical Characteristics and Metabolic Health Status of Obese Korean Children and Adolescents. *Korean Journal of Family Medicine.* 2015;36(5):233-238.
 30. Fusillo S, Rudolph B. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Pediatrics in Review.* 2015;36(5):198-206.

ANEXOS

Anexo I – Parecer da Comissão de Ética para a Saúde do CHUC, com dispensa de apresentação de Consentimento Informado.



SNS SERVIÇO NACIONAL
DE SAÚDE



Comissão de Ética para a Saúde

Visto/A.U.I.D.
para difusão

Dr. Nuno Deveza
Diretor clínico
C.H.U.C. - EPE

Exmo. Senhor
Dr. Nuno Deveza
Digmo Diretor Clínico do CHUC

SUA REFERÊNCIA	SUA COMUNICAÇÃO DE	NOSSA REFERÊNCIA	DATA
		N.º 094/CES Proc. N.º UID.CEC.ACA.SF.02/2021	25-02-2021

Estudo Observacional: **"Obesidade Metabolicamente Saudável em Crianças seguidas numa Consulta de Pediatria"**

Entrada na UID: 18-01-2021

Entrada na CES: 10-02-2021

Investigador/a: Diana Gouveia Teixeira, Estudante do Mestrado Integrado em Medicina na FMUC

Coordenadora: Ana Raquel Caramelo Soares **Co-Investigador/a/es:** Guiomar Gonçalves Oliveira

Promotor: Estudo de iniciativa do investigador

Serviço de Realização: Serviço de Pediatria Ambulatória, Hospital Pediátrico – CHUC

Cumprir informar Vossa Ex.ª que a CES - Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, reunida em 24 de fevereiro de 2021, após análise do projeto de investigação supra identificado, emitiu o seguinte parecer:

"A Comissão considera que se encontram respeitados os requisitos éticos adequados à realização do estudo pelo que emite parecer favorável ao seu desenvolvimento no CHUC, com dispensa de apresentação de Consentimento Informado".

Mais se informa que a CES do CHUC deverá ser semestralmente atualizada em relação ao desenvolvimento dos estudos favoravelmente analisados e informada da data da conclusão dos mesmos, com envio de relatório final.

Com os melhores cumprimentos,

A Comissão de Ética para a Saúde do CHUC, E.P.E.

Prof. Doutor João Pedroso de Lima
Presidente

CES do CHUC: Prof. Doutor João Pedroso de Lima, Prof. Doutora Margarida Silvestre, Enf. Adélio Tinoco Mendes, Dra. Cláudia Santos, Dra. Isabel Gomes, Dra. Isabel Ventura, Rev. Pe. Doutor Nuno dos Santos, Dr. Pedro Lopes, Dra. Teresa Monteiro