



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

KARLA SANDRA PIANCÓ DO RÊGO VILAR CALHEIROS

**ADIPOSIDADE E ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM CRIANÇAS COM
MICROCEFALIA PELA SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA**

Recife
2020

KARLA SANDRA PIANCÓ DO RÊGO VILAR CALHEIROS

**ADIPOSIDADE E ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM CRIANÇAS COM
MICROCEFALIA PELA SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Saúde da Criança e do Adolescente.

Área de concentração: Abordagens quantitativas em saúde.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Margarida Maria de Castro Antunes

Coorientador: Prof^a. Dr^a. Jacqueline Rosângela de Araújo

Recife

2020

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

- C152a Calheiros, Karla Sandra Piancó do Rêgo Vilar.
Adiposidade e alterações metabólicas em crianças com microcefalia pela síndrome da Zika congênita / Karla Sandra Piancó do Rêgo Vilar Calheiros. – 2020.
106 f.: il.; tab.; 30 cm.
- Orientadora: Margarida Maria de Castro Antunes.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Recife, 2020.
Inclui referências, apêndices e anexos.
1. Zika vírus. 2. Microcefalia. 3. Adiposidade. 4. Dislipidemia. 5. Síndrome metabólica. I. Antunes, Margarida Maria de Castro (Orientadora). II. Título.
- 618.92 CDD (20.ed.) UFPE (CCS2021-031)

KARLA SANDRA PIANCÓ DO RÊGO VILAR CALHEIROS

**ADIPOSIDADE E ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM CRIANÇAS COM
MICROCEFALIA PELA SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Saúde da Criança e do Adolescente.

Aprovada em: 27/02/2020

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a. Dr.^a. Marília de Carvalho Lima (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^a. Dr.^a. Poliana Coelho Cabral (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^o. Dr. Gil Guerra Júnior (Examinador Externo)
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Dedico esta dissertação em primeiro lugar à minha mãe Lusa Piancó Vilar, de onde surgiu minha primeira inspiração em busca do saber, ao admirar sua inteligência particular e sua eterna sede de conhecimento e aprendizado. Ao meu pai, Carlos do Rêgo Vilar, por estar ao meu lado sempre e por dedicar sua vida à educação de seus filhos. Ao meu grande amor, meu esposo, Antônio Calheiros, por ter sido sempre meu apoio, alicerce, exemplo e minha inspiração profissional, em sua competência e principalmente em sua dedicação e amor a seus pacientes. E, por fim, aos meus filhos, Antônio Carlos, João Miguel e Pedro, para que fique como exemplo de que nossa maior conquista sempre será o conhecimento.

AGRADECIMENTOS

Ao fim de dois anos de muito trabalho, dedicação, ausências e abdições, não há dúvidas de que se teria muito a agradecer. Percorrer esse caminho sozinha decerto que não seria possível, e, definitivamente, assim não o foi. Ao longo dessa jornada, muitas pessoas importantes estiverem ao meu lado, algumas como alicerces e apoio fundamental, durante todo o caminho; outras se fizeram presentes em momentos pontuais, porém não menos importantes. Agradeço abaixo nominalmente a cada uma delas e agradeço também a tantas outras que com certeza se fizeram presentes, mas não foi possível citar neste documento.

Agradeço, antes de tudo, à nossa maior razão de existência, à nossa fonte inesgotável de amor, ao nosso caminho, verdade e vida. Agradeço a Deus pai, todopoderoso, a Nosso Senhor Jesus Cristo, ao Espírito Santo e à Virgem Maria, por me guiarem em Suas mãos e me trazerem até o caminho que tanto sonhei. Sem Eles nada seria possível. Agradeço a meus pais, Carlos Vilar e Lusa Vilar, pela família que me foi dada e por toda dedicação, amor e doação ao longo da vida. Por terem dedicado suas vidas a minha educação, por terem acreditado no meu potencial, por terem me fornecido as ferramentas necessárias para chegar até aqui e por terem sido, mais uma vez, ao longo desses dois anos, meu porto seguro e meu refúgio para estar aqui hoje. Agradeço mais ainda a Vovô Vilar e Vovó Lusa, por terem dedicado amor, carinho e atenção aos meus pequenos, enquanto precisava me ausentar em tantos momentos ao longo dessa jornada. Agradeço a meus irmãos, Leo e Dudu, pela amizade compartilhada e principalmente pelas palavras de estímulo e por sempre acreditarem em mim. A minhas cunhadas-irmãs, Luana, Renata e Isabela, por me trazerem um pouco da alma feminina, na compreensão de tantos momentos que precisava. A minhas sobrinhas, Mariana e Gabriela, por serem amigas, filhas, irmãs, tudo junto e misturado em minha vida, obrigada pelo amor e carinho dedicados a mim e mais ainda a meus filhos, vocês foram muito importantes nessa construção. A meus sogros, Ivaldo e Isolina, por serem como pais para mim, me dedicando amor, me incentivando na minha busca inesgotável do conhecimento e sendo avós maravilhosos para meus filhos em muitas de minhas ausências. A minha “madrinha” Ivani, pelo amor e tempo sempre dedicados a mim, pelas palavras de conforto e por compreender a

minha ausência em um momento que só nós sabemos o quanto fiz falta presencialmente em muitas situações. A minhas amigas-irmãs, que não poderei citar nominalmente, por serem tantas, mas que com certeza sabem quem são. Obrigada pelo apoio, pelas tantas palavras de incentivo, pela compreensão das ausências nesses dois anos e principalmente por estarem presentes e fazerem os momentos de descanso mais que especiais. Agradeço ainda a minhas funcionárias, que nesses dois anos em muitos momentos se tornaram amigas, e que cuidaram de meus bens mais preciosos com amor e dedicação durante minhas ausências.

Entrando na jornada científica, preciso começar agradecendo à minha querida orientadora Dra. Margarida Maria de Castro Antunes. Em primeiro lugar, preciso dizer que você é A PESSOA RESPONSÁVEL por eu estar aqui hoje, finalizando todo esse processo com muita alegria e orgulho. A vida científica e acadêmica sempre me fez brilhar os olhos, e com você pude enxergar ainda mais longe a beleza que há nisso tudo. Você é fonte de inspiração inesgotável, com sua doçura, sua calma, sua compreensão, sua sabedoria no processo da orientação. Orientar é uma arte, e você a domina muito bem. Ter você ao meu lado nessa construção foi, sem dúvidas, a melhor coisa que poderia me acontecer. Muito, muito obrigada por acreditar em mim, por me apoiar, aceitar e entender minhas limitações e me mostrar o quão longe eu poderia seguir. Parafraseando uma amiga, também sua orientanda, que a definiu muito bem, sigamos sempre juntas, construindo mais saberes, “ao infinito e além”.

Agradeço ainda a minha coorientadora, Dra. Jacqueline Araújo, minha mãe na Endocrinologia Pediátrica, sua importância em minha vida vai muito além desse projeto. Com você aprendi a amar a Endocrinologia, através do seu exemplo diário na condução incomparável dos nossos pacientes, com competência invejável e postura ética exemplar, nos ensinando sempre a ser profissionais capacitados e a amar nossa profissão e nosso paciente. Hoje tenho orgulho de dizer que tenho em você, além de um exemplo profissional a seguir, uma amiga que sei que posso sempre contar nas jornadas da vida. Muito obrigada por tudo, Dra. Jacqueline.

Agradeço também a todos que contribuíram diretamente para a construção desse projeto. Em primeiro lugar, às minhas crianças e suas famílias, que dedicaram seu tempo na contribuição dessa pesquisa, sempre com um sorriso no rosto e com uma disponibilidade inacreditável. Em sequência, meu maior agradecimento vai para

minha colega de mestrado, hoje minha amiga, Olga Sophia, pelo tempo dedicado em parceria à minha coleta, e mais ainda por toda ajuda profissional, por todo apoio e por toda presença sempre nos momentos que precisei. Meu muito obrigada, Olga, você é uma pesquisadora incrível, tenho muito orgulho de ter feito esse projeto junto com você. Agradeço a todos da equipe (ambulatório e laboratório) que se fizeram presentes e me ajudaram em diversas etapas dessa construção: à nutricionista Isis, à residente Renata, à fonoaudióloga Danielle, às enfermeiras Amanda, Kiara, Bel, Marcicleide, Gleice e Renata e ao biomédico André. Muito obrigada a todos por estarem sempre disponíveis nas diversas etapas da minha coleta.

Agradeço ainda a meu colega, radiologista, Dr Eduardo Just, sem palavras para falar de sua eterna disponibilidade, sempre a postos para ajudar, de competência e inteligência admiráveis. Muito obrigada por me conceder a honra de fazer parte do meu estudo.

Agradeço ainda às minhas queridas professoras, participantes de minhas bancas desde a qualificação do projeto até a pré-banca, professora Poliana Coelho Cabral e professora Marília de Carvalho Lima. Meu muito obrigada por toda riquíssima contribuição com a construção da minha dissertação.

Agradeço ao professor Dr Gil Guerra Júnior por aceitar participar da minha banca de dissertação, contribuindo com seu valioso conhecimento e domínio da Endocrinologia Pediátrica para o enriquecimento do meu trabalho.

Não poderia deixar de agradecer a todos os meus colegas de turma, que juntos seguimos nessa jornada, uns mais presentes que outros, dividindo dúvidas e anseios, mas cada um com sua importância em cada etapa vivenciada. Muito obrigada a todos os colegas da turma ME33. A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente por contribuírem, cada um a sua maneira, na construção de meu conhecimento ao longo desses dois anos. Obrigada ainda a todos os funcionários da PPGSCA, em especial na pessoa de Paulo Nascimento, por estarem sempre presentes e dispostos a ajudar para o sucesso desse projeto.

Agradecimento especial a meus filhos, Antônio Carlos, João Miguel e Pedro, por serem minha maior fonte de inspiração, por serem a razão pela qual acordo todos os dias buscando ser uma pessoa melhor. No seu mundo tão pueril, não fazem ainda ideia do quão importante foram na construção desse sonho. Antônio, na inocência dos

seus 10 anos, não imagina quantas vezes me deu força e coragem para seguir em frente com atitudes e palavras que ele nem sonha como foram oportunas e essenciais para me sustentar nesse processo, meu pequeno grande homem. João Miguel com sua doçura, amor e carinho constantes, meu nego “chamegumento” e Pedro com sua alegria e energia inacabáveis, parecia recarregar as minhas baterias com seu sorriso galego iluminando tudo ao meu lado.

Termino agradecendo àquele que hoje é parte de mim, uma só alma e um só espírito, àquele que escolhi para construir o meu mundo, o nosso mundo, a nossa família. Sem palavras fico por aqui, porque não há suficientes na nossa língua para descrever o que você significa para mim. Meu apoio, minha base, meu alicerce, meu exemplo, minha fonte de inspiração, meu porto seguro, minha alma, meu tudo. Muito, muito, muito obrigada por ser o responsável emocional por eu estar aqui hoje, vivendo esse sonho. Sem você, sem seu apoio incondicional, sem sua compreensão nas ausências, sem sua leveza na presença, sem suas sábias palavras e sem seu silêncio oportuno, nada disso seria possível. Que muitos outros sonhos possamos construir juntos. Muito obrigada, meu amor, meu esposo, meu amigo, Antônio Calheiros.

“Foi o tempo que perdeste com tua rosa que fez tua rosa tão importante” (SAINT-EXUPÉRY, 1915, p. 54).

“Quando a gente anda sempre para frente, não pode mesmo ir longe” (SAINT-EXUPÉRY, 1915, p. 9).

RESUMO

A Síndrome da Zika Congênita (SZC), descrita em 2016 no Nordeste do Brasil, cursa com agravo cerebral precoce, baixo peso ao nascer, desnutrição e *stunting* no início da vida; fatores de risco já descritos para adiposidade e alterações metabólicas na infância. O espectro clínico da SZC ainda não foi completamente descrito e manifestações tardias precisam ser estudadas. O objetivo dessa pesquisa foi avaliar a frequência de adiposidade e alterações metabólicas em pré-escolares com SZC e sua relação com excesso de peso e adiposidade central (relação circunferência abdominal/estatura). Esse é um estudo série de casos, realizado entre março e agosto (2019), no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Em 52 pré-escolares com SZC foram avaliados índices antropométricos, adiposidade subcutânea (por dobra cutânea), central (pela relação cintura/estatura) e visceral (por ultrassonografia), além de indicadores bioquímicos: lipídeos séricos e hemoglobina glicada. Metade das crianças tinha adiposidade visceral, com 8,7% apresentando esteatose hepática; 48% adiposidade central e 32% subcutânea. Adiposidade visceral foi mais frequente em crianças eutróficas (70,6%) do que nas com excesso de peso (28%). Dislipidemia ocorreu em todas as crianças eutróficas e com excesso de peso, e em 80% daquelas com magreza, sendo que 25% da amostra total já apresentava sinais de síndrome metabólica. Hipertrigliceridemia e sinais de síndrome metabólica estiveram significativamente associados ao aumento da relação cintura/estatura. Adiposidade e alterações do metabolismo ocorrem precocemente em crianças com SZC, mesmo na ausência de excesso de peso e adiposidade central, sugerindo que a infecção intraútero pelo vírus pode estar associada à adipogênese e alterações precoces do metabolismo.

Palavras-chave: Zika vírus. Microcefalia. Adiposidade. Dislipidemia. Síndrome metabólica.

ABSTRACT

The Congenital Zika Syndrome (CZS), described in 2016 in Northeast of Brazil, is associated with early brain damage, low birth weight, malnutrition and stunting early in life; risk factors already described for adiposity and metabolic disorders in childhood. The clinical spectrum of CZS has not yet been fully described and late manifestations need to be studied. The purpose of this study was to evaluate the frequency of adiposity and metabolic disorders in preschoolers with CZS and their relationship with overweight and central adiposity (waist to height ratio – WHtR). This is a case series study, conducted between March and August (2019), at *Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco*. Anthropometric indices, subcutaneous (skinfold), central (WHtR) and visceral adiposity (ultrasound) were evaluated in 52 preschoolers with CZS, in addition to biochemical indicators: serum lipids and glycated hemoglobin. Half of the children had visceral adiposity, with 8.7% having hepatic steatosis; 48% central adiposity and 32% subcutaneous adiposity. Visceral adiposity was more frequent in eutrophic children (70.6%) than in overweight children (28%). Dyslipidemia occurred in all eutrophic and overweight children, and in 80% of those with thinness, with 25% of the total sample already showing signs of metabolic syndrome. Hypertriglyceridemia and signs of metabolic syndrome were significantly associated with increased WHtR. Adiposity and metabolic disorders occur early in children with CZS, even in the absence of overweight and central adiposity, suggesting that intrauterine virus infection may be associated with adipogenesis and early metabolic disorders.

Keywords: Zika virus. Microcephaly. Adiposity. Dyslipidemia. Metabolic syndrome.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características de 52 pré-escolares com microcefalia por Síndrome da Zika Congênita (SZC) em Recife, Nordeste do Brasil, 2019.....	65
Tabela 2- Estado nutricional e adiposidade visceral de 52 pré-escolares com microcefalia por Síndrome da Zika Congênita (SZC) em Recife, Nordeste do Brasil, 2019.....	66
Tabela 3 - Adiposidade visceral e alterações metabólicas de acordo com a classificação nutricional por IMC em 52 pré-escolares com microcefalia por Síndrome da Zika Congênita (SZC) em Recife, Nordeste do Brasil, 2019.....	68
Tabela 4 - Adiposidade visceral e alterações metabólicas de acordo com adiposidade central (RCE) em 52 pré-escolares com microcefalia por Síndrome da Zika Congênita (SZC) em Recife, Nordeste do Brasil, em 2019.....	69
Tabela 5 - Correlação entre a relação circunferência abdominal/estatura (RCE) e as medidas ultrassonográficas da adiposidade total e compartimentos de gordura intra-abdominais em 52 pré-escolares com microcefalia por Síndrome da Zika Congênita (SZC) em Recife, Nordeste do Brasil, 2019.....	70
Tabela 6 - Ingestão diária e percentual de inadequação (%Inadeq) de energia e proteínas de 52 pré-escolares com microcefalia por Síndrome da Zika Congênita (SZC) em Recife, Nordeste do Brasil, 2019.....	71
Tabela 7 - Ingestão diária e percentual de excesso de energia de 52 pré-escolares com microcefalia por Síndrome da Zika Congênita (SZC) em Recife, Nordeste do Brasil, em 2019.....	72

Tabela 8 - Correlação do consumo energético-proteico com excesso de peso pelo IMC¹, adiposidade e alterações metabólicas em 52 pré-escolares com microcefalia por Síndrome da Zika Congênita (SZC) em Recife, Nordeste do Brasil, 2019.....

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	- 16 -
2 REVISÃO DA LITERATURA	- 19 -
2.1 INTRODUÇÃO	- 19 -
2.2 ADIPOSIDADE – MUITO ALÉM DA OBESIDADE	- 21 -
2.3 ADIPOSIDADE E ALTERAÇÕES METABÓLICAS	- 25 -
2.4 ADIPOSIDADE EM CRIANÇAS COM AGRAVO CEREBRAL	- 26 -
2.5 RESTRIÇÃO DO CRESCIMENTO INTRAUTERINO E ADIPOSIDADE – DOHAD.....	- 29 -
2.6 INFECÇÕES VIRAIS E ADIPOSIDADE.....	- 31 -
2.7 MEDIDAS DE AVALIAÇÃO DA ADIPOSIDADE - COMPOSIÇÃO CORPORAL -	32 -
2.8 MEDIDAS DE AVALIAÇÃO DA ADIPOSIDADE CENTRAL	- 41 -
2.9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	- 44 -
3 MÉTODOS	- 46 -
3.1 DESENHO, PERÍODO E LOCAL DO ESTUDO.....	- 46 -
3.2 SUJEITOS DO ESTUDO.....	- 46 -
3.3 DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS	- 46 -
3.4 OPERACIONALIZAÇÃO	- 47 -
3.5 DEFINIÇÃO DE TERMOS E PARÂMETROS.....	- 48 -
3.5.1 Peso, Comprimento e Perímetro Cefálico ao nascimento	- 48 -
3.5.2 Prematuridade	- 49 -
3.5.3 Classificação da função motora grossa (GMFCS).....	- 49 -
3.5.4 Disfagia	- 50 -
3.5.5 Antropometria	- 50 -
3.5.6 Consumo alimentar	- 54 -
3.5.7 Exames laboratoriais.....	- 57 -

3.6 PROCESSAMENTO DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA	- 59 -
3.7 ASPECTOS ÉTICOS	- 59 -
3.8 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS	- 60 -
4 RESULTADOS	- 62 -
5 DISCUSSÃO	- 74 -
6 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	- 80 -
REFERÊNCIAS	- 81 -
APÊNDICE A - FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS-	95 -
APÊNDICE B-TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	
.....	- 97 -
ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO CEP	- 101 -

1 INTRODUÇÃO

A cidade do Recife, no Estado de Pernambuco, Nordeste do Brasil, foi o epicentro da primeira grande epidemia de microcefalia pela Síndrome da Zika Congênita (SZC) nos anos de 2015 e 2016. Sabe-se que a microcefalia em crianças com SZC é causada por lesão do vírus no Sistema Nervoso Central (SNC), levando a agravo cerebral precoce e extenso, entretanto ainda não está totalmente elucidado todo o espectro de comprometimento dessas crianças e muito ainda precisa ser avaliado e compreendido.

Por sofrer agravo cerebral em períodos precoces da gestação, grande parte dos bebês evoluiu com restrição do crescimento intrauterino, nascendo com baixo peso e pequenos para idade gestacional e, nos primeiros meses de vida, apresentou disfagia e dificuldades alimentares. Esse fato levou à baixa ingesta calórico-proteica, necessidade de adaptações da dieta e suporte nutricional por via alternativa.

O Serviço de Gastropediatria do Hospital das Clínicas de Pernambuco é referência na região para dificuldades alimentares e suporte nutricional em crianças com doença neurológica crônica, registrando assim a maior casuística do Estado. Durante acompanhamento inicial (por equipe multidisciplinar composta por gastroenterologistas, nutricionistas e fonoaudiólogas), o suporte nutricional ofertado foi baseado nas recomendações para crianças com agravo cerebral precoce, como aquelas com paralisia cerebral por hipóxia ou outras infecções congênitas, iniciando-se com 60% das DRIs (*Dietary reference intake*).

Ainda assim, durante o seguimento, foi observado elevado ganho de peso em muitas crianças, mesmo com redução ainda maior da quota calórica em consultas subsequentes. Esses achados incitaram questionamentos a respeito da adequação das quotas de dieta e se havia mecanismos implicados na adipogênese e consequentes alterações metabólicas precoces nessas crianças. Essa foi a motivação para o início desse projeto em conjunto da Endocrinologia Pediátrica, minha área de atuação e da Gastroenterologia Pediátrica, onde essas crianças estavam sendo acompanhadas em suporte nutricional.

Dentro desse contexto, outras situações de agravo cerebral, como paralisia cerebral e infecções congênitas, serviram como modelo inicial para buscar explicações em sua fisiopatologia. Entretanto, apesar de várias semelhanças que

pudessem justificar tais achados, muito pode se observar de divergências e assim novos horizontes precisaram ser buscados para elucidar os mecanismos envolvidos na SZC. Apesar do grande avanço científico no entendimento da síndrome, com uma grande proliferação de pesquisas e artigos no tema, a literatura ainda é escassa no que tange a estudos que possam avaliar a associação da SZC com adiposidade e alterações metabólicas.

Essa dissertação se destina à obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente da aluna Karla Sandra Piancó do Rêgo Vilar Calheiros. Este trabalho pertence à Área de Concentração: “*Abordagens quantitativas em saúde*”, dentro da Linha de Pesquisa: “*Avaliação bioquímica, molecular, sensório-motora e nutricional das doenças gastrointestinais orgânicas e funcionais*”.

O projeto de pesquisa, intitulado “Fenótipo de Adiposidade em Crianças com Microcefalia pela Síndrome da Zika Congênita”, originou os dados empíricos que embasam esta dissertação e teve como pergunta condutora:

- “Quais os fenótipos clínico e metabólico da adiposidade em crianças portadoras de microcefalia pela Síndrome da Zika Congênita (SZC)?”

A fim de responder essa questão, a pesquisa apresentou os seguintes objetivos:

Objetivo Geral

- Avalia adiposidade e desordens metabólicas em pré-escolares com SZC e sua relação com excesso de peso e adiposidade central (relação circunferência abdominal/estatura - RCE).

Objetivos Específicos

1. Caracterizar o estado nutricional e a adiposidade (central e visceral);
2. Determinar a frequência de alterações metabólicas (dislipidemia, hiperglicemia e síndrome metabólica);

3. Verificar a associação da adiposidade visceral e alterações metabólicas com o estado nutricional (IMC) e a adiposidade central (RCE);
4. Verificar a correlação da adiposidade central (RCE) com a adiposidade visceral total medida por ultrassonografia e os compartimentos intra-abdominais de gordura;
5. Determinar o percentual de inadequação e de excesso do consumo energético-proteico;
6. Verificar a correlação do consumo energético-proteico com excesso de peso, adiposidade e alterações metabólicas.

Esta dissertação foi orientada pelas professoras Margarida Maria de Castro Antunes e Jacqueline Rosângela de Araújo, no Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco. Este documento, que ora se apresenta, intitulado “Adiposidade e Alterações Metabólicas em Crianças com Microcefalia pela Síndrome da Zika Congênita” é composto de um capítulo de revisão da literatura, que teceu considerações a respeito dos diversos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da adiposidade e alterações metabólicas, além de discorrer sobre os métodos de avaliação da adiposidade e composição corporal. Consta ainda dos capítulos de métodos, resultados e discussão, além de um capítulo com considerações finais.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 INTRODUÇÃO

Em meados de 2015, o Vírus da Zika (ZKV) foi identificado como o agente etiológico de uma nova doença exantemática aguda no Brasil, mais evidente nos Estados do Nordeste (CAMPOS; BANDEIRA; SARDI, 2015; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO); WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2015a). Em outubro deste mesmo ano, viria a ocorrer um surto de microcefalia em neonatos, com os primeiros relatos oriundos da cidade do Recife, no estado de Pernambuco. A epidemia brasileira, com mais de 4000 casos suspeitos de microcefalia relatados em menos de seis meses, surpreendeu as comunidades científicas e de saúde pública de todo o mundo (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO); WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2015b). Evidências clínicas, epidemiológicas e laboratoriais levaram então os investigadores a concluir que a infecção intrauterina pelo ZKV era a causa da microcefalia e outras anomalias cerebrais graves, com a identificação de uma nova doença infecciosa congênita – a Síndrome da Zika Congênita (SZC) (DE BRITO et al., 2016; MIRANDA-FILHO et al., 2016; MOORE et al., 2017; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO); WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2015c; TEIXEIRA et al., 2016).

A microcefalia, primeiro fenótipo descrito, é causada por agravo cerebral difuso e grave, com acentuado comprometimento neurológico dos recém-nascidos acometidos (ARAGÃO et al., 2016; SILVA et al., 2016; VODUŠEK et al., 2016). Nos primeiros meses de vida, a maioria dos bebês apresentaram disfagia e dificuldades alimentares, levando à baixa ingestão calórico-proteica e necessidade de adaptações da dieta e suporte nutricional por via alternativa (LEAL et al., 2017). Os primeiros estudos acerca do crescimento na SZC demonstram desnutrição precoce, com padrões de crescimento e composição corporal alterados (FRANÇA et al., 2018; PRATA-BARBOSA et al., 2019).

Em outras situações de agravo cerebral, como a paralisia cerebral, sabe-se que o crescimento atípico é explicado tanto por fatores nutricionais (disfagia e dificuldades alimentares) quanto não nutricionais (imobilismo, uso crônico de medicações e alterações do metabolismo energético) (PENAGINI et al., 2015). Esses

fatores também podem estar presentes nas crianças com SZC, contudo nestas o agravo ocorre em períodos gestacionais muito precoces (DRIGGERS et al., 2017; SARNO et al., 2017), diferente da maioria das crianças com paralisia cerebral. Dessa forma, na SZC observa-se uma grande frequência de crianças com baixo peso ao nascer e pequenas para idade gestacional, possivelmente devido à restrição de crescimento intrauterino (RCIU) (CARVALHO-SAUER et al., 2019; PRATA-BARBOSA et al., 2019), o que pode também afetar seu crescimento e composição corporal.

De fato, a restrição de crescimento intrauterino leva a risco aumentado de excesso de peso, adiposidade, dislipidemia, alterações glicêmicas e síndrome metabólica, tanto em modelos animais (BUSSO et al., 2014; MYRIE et al., 2017) como em humanos (BARKER et al., 1993; CRUMP; SUNDQUIST; SUNDQUIST, 2011; FUKUOKA; KUBOTA, 2018; HALES; BARKER, 1992; KOPEC; SHE, 2017; RAVELLI; STEIN; SUSSER, 1976). Além disso, as crianças com SZC, por apresentarem disfagia e desnutrição nos primeiros meses, necessitaram de suporte nutricional, o que pode ter levado a recuperação acelerada da nutrição após um período de desnutrição (*catch-up growth*) e contribuído para adiposidade e desordens metabólicas (MYRIE et al., 2017; ONG et al., 2000).

Do mesmo modo, o agravo cerebral por si só pode estar associado à adiposidade, como já relatado em crianças sobreviventes de tumor cerebral (AHMET et al., 2006; SIVIERO-MIACHON; SPINOLA-CASTRO; GUERRA-JUNIOR, 2009; WANG et al., 2017). Após a cirurgia ou radioterapia, as crianças que sofrem lesões em regiões hipotalâmicas tem aumento dos índices de obesidade, adiposidade e desordens metabólicas tais como dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2 na vida adulta (GURNEY et al., 2003; HOLMQVIST et al., 2014; MEACHAM et al., 2009). Na SZC o agravo cerebral não tem características patognomônicas, mas é difuso e grave (ARAGÃO et al., 2016; CHIMELLI et al., 2017). Calcificações e lesões estruturais cerebrais são algumas das manifestações documentadas, inclusive com descrição de lesões em regiões de transição hipotálamo/tronco cerebral e hipófise (CHIMELLI et al., 2017), além de regiões talâmicas (RIBEIRO et al., 2017), o que a semelhança dos sobreviventes de tumor cerebral poderia comprometer os mecanismos de controle energético e da adipogênese.

A SZC ainda não está completamente descrita e algumas das manifestações da doença só serão compreendidas ao longo do tempo. Infecções virais prolongadas,

tais como HIV (DAMOUCHE et al., 2015) e diversos tipos de adenovírus (AKHERUZZAMAN; HEGDE; DHURANDHAR, 2018; DHURANDHAR et al., 2002; LIN et al., 2013; TAMBO; ROSHAN; PACE, 2016), estão também associadas à adipogênese e alterações metabólicas. Dessa forma, na SZC, o baixo peso ao nascer, o agravo cerebral e a infecção viral precoce, hipoteticamente, poderiam estar associados à adipogênese e desordens metabólicas.

Diante desse contexto, esta revisão da literatura teve o objetivo de investigar a origem da adiposidade e alterações metabólicas na infância, especialmente em situações de agravo cerebral precoce e infecções virais congênitas; além de discorrer acerca dos métodos atuais para diagnóstico dessas situações.

2.2 ADIPOSIDADE – MUITO ALÉM DA OBESIDADE

As definições de excesso de peso – sobrepeso e obesidade – têm, ao longo dos séculos, se limitado a conceitos focados no peso e não na deposição de gordura corporal, nem tampouco à sua distribuição no organismo (GREYDANUS et al., 2018). Embora o IMC seja a medida clínica mais utilizada para definição de sobrepeso e obesidade e para estimativa da composição corporal, de fato, ele não faz distinção entre as contribuições relativa de gordura, músculo ou osso para massa corporal, que são consideravelmente variáveis em crianças em crescimento (RIEKEN et al., 2011).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em crianças abaixo de cinco anos de idade, obesidade pode ser definida como peso-por-altura ou IMC/idade acima do Escore-z +3 pelas curvas para sexo e idade da OMS 2006 e sobrepeso como peso-por-altura ou IMC/idade com Escore-z entre +2 e +3. Crianças com Escore-z entre +1 e +2 seriam classificadas como risco de sobrepeso nessa faixa etária (WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2006). Em crianças e adolescentes com idade entre cinco e 19 anos, o sobrepeso e a obesidade são definidos da seguinte forma: sobrepeso como IMC/idade com Escore-z entre +1 e +2 e obesidade como IMC/idade acima do Escore-z +2, sendo obesidade grave acima do Escore-z +3 pelas curvas para sexo e idade da OMS 2007 (ONIS et al., 2007).

A adiposidade é conceituada como a presença de gordura dentro e fora do tecido adiposo, incluindo depósitos de gordura muscular, hepática e visceral (IBRAHIM, 2009). A hipótese da síndrome do armazenamento de gordura ectópica

sugere que, se a massa gorda não pode expandir através da proliferação e diferenciação de novos adipócitos, por atingirem a sua capacidade máxima para armazenamento de gordura, a gordura adicional proveniente do excesso de lipídeos ou calorias dietéticas é desviada para os tecidos não adiposos intracelularmente, como fígado, músculo esquelético, coração e as células beta do pâncreas, onde podem exercer efeitos tóxicos e disfunção metabólica. Um segundo paradigma, a hipótese endócrina, baseia-se no crescente número de fatores liberados dos adipócitos - numerosos hormônios polipeptídicos e citocinas pró-inflamatórias e pró-aterogênicas. Esses hormônios têm efeitos potentes no metabolismo e sensibilidade à insulina em muitos tecidos e órgãos, assim como promovem inflamação e disfunção endotelial (RAVUSSIN; SMITH, 2002).

Classicamente a adiposidade sempre esteve relacionada ao sobrepeso e à obesidade. Entretanto, atualmente os dois conceitos podem ser claramente desvinculados, podendo ocorrer tanto adiposidade na ausência de obesidade quanto obesidade na ausência de adiposidade. Uma avaliação precisa da adiposidade poderia então identificar aqueles indivíduos com alta adiposidade, mesmo em faixa normal de índice de massa corpórea (IMC), o que levaria a risco elevado de anormalidades metabólicas, possibilitando assim oferecer estratégias adequadas de prevenção e aconselhamento sobre estilo de vida. Da mesma forma, pacientes com adiposidade normal, mas com IMC na faixa de excesso de peso, poderiam ser considerados de menor risco do que aqueles com IMC semelhante e alta adiposidade (GORDON; SIEGEL, 2018).

Fenótipos de adiposidade e suas consequências metabólicas e inflamatórias

A adiposidade é um distúrbio heterogêneo. Indivíduos com excesso de peso variam em sua distribuição de gordura corporal, seu perfil metabólico e grau de risco cardiovascular e metabólico associados. Dessa forma, podem-se encontrar vários fenótipos de adiposidade distintos, com diferentes significados clínicos e suas consequências metabólicas. Dois principais fenótipos se destacam estando cada qual em uma extremidade de uma diversidade que podem ser apresentados, seriam eles: a adiposidade central ou abdominal e a adiposidade periférica ou gluteofemoral (IBRAHIM, 2009).

A adiposidade central traz maior risco de desenvolver diabetes e futuros eventos cardiovasculares do que a adiposidade periférica. Existem muitas diferenças

(anatômicas, celulares, moleculares, fisiológicas, clínicas e prognósticas) entre o tecido adiposo presente nas áreas subcutâneas e o tecido adiposo visceral, presente na cavidade abdominal. Anatomicamente, o tecido visceral está presente principalmente no mesentério e no omento, e drena diretamente através da circulação porta para o fígado. Contém um maior número de células inflamatórias e imunológicas, sendo mais vascularizado e innervado, com um maior número de receptores de glicocorticoides e andrógenos. Dessa forma, seus adipócitos são mais metabolicamente ativos, sendo mais sensíveis à lipólise e mais resistentes à insulina, trazendo, portanto, uma maior morbimortalidade do que o tecido adiposo subcutâneo (IBRAHIM, 2009).

No Dallas Heart Study fase II, foi avaliada uma coorte multiétnica de 732 pacientes obesos entre 2007 e 2009 com o objetivo de investigar associações entre os fenótipos de adiposidade e o risco de pré-diabetes e diabetes nesses indivíduos. O excesso de gordura visceral e a insensibilidade à insulina, mas não a adiposidade geral, foram fatores independentes associados com pré-diabetes e diabetes mellitus tipo 2 nesse grupo. Desse modo, um fenótipo de adiposidade disfuncional, caracterizado por excesso de gordura visceral e resistência à insulina, pode contribuir para o desenvolvimento do diabetes em pessoas com obesidade (NEELAND et al., 2012).

De acordo com esse entendimento de diferentes fenótipos e diferentes distribuições do tecido adiposo, passou a se delinear os conceitos de respostas metabólicas distintas à obesidade. Um subconjunto único de indivíduos obesos, conhecido como “obesos metabolicamente saudáveis”, não costuma apresentar comorbidades metabólicas (BLÜHER, 2010). Estudos de seguimento em longo prazo em adultos demonstraram que esses indivíduos não apresentaram risco aumentado de desenvolver doença cardiovascular em comparação com indivíduos saudáveis não obesos e apresentaram menor risco em comparação com indivíduos “obesos metabolicamente não saudáveis” (CALORI et al., 2011; OGORODNIKOVA et al., 2012). Especialmente na infância, o subtipo metabolicamente saudável não foi bem estudado ainda e é um desafio para os médicos diferenciarem esses indivíduos daqueles com maior risco. Em um estudo onde 38% das crianças e adolescentes eram metabolicamente saudáveis, esses eram mais jovens e com percentis de IMC mais baixos; assim, intervenções de estilo de vida iniciadas em idade precoce poderiam

prevenir anormalidades metabólicas futuras. Dessa forma, compreender as diferenças dos subtipos de obesidade pode ser útil para orientar eficientemente as estratégias de prevenção e tratamento (KHOKHAR et al., 2017).

Estudos sugerem que a inflamação do tecido adiposo visceral, a deposição de gordura ectópica e a disfunção do tecido adiposo medeiam à resistência à insulina na obesidade humana independentemente da massa de gordura corporal total. Isso indica que mecanismos além de um balanço calórico positivo, como inflamação e liberação de adipocinas, determinam as consequências metabólicas patológicas em pacientes com obesidade (BLÜHER, 2010).

A visão tradicional do tecido adiposo exclusivamente como reservatório passivo para armazenamento de energia já está ultrapassada há algumas décadas. À medida que os pré-adipócitos em desenvolvimento se diferenciam para se tornarem adipócitos maduros, eles adquirem a capacidade de sintetizar centenas de proteínas, muitas das quais são liberadas como enzimas, citocinas, fatores de crescimento e hormônios envolvidos na homeostase geral da energia (KERSHAW; FLIER, 2004). Já em 1987, o tecido adiposo foi identificado como um importante local para o metabolismo de esteroides sexuais (SIITERI, 1987) e também como produtor de um fator endócrino relacionado à obesidade em roedores, a adiposina (FLIER JS, COOK KS, USHER P, 1987).

O conceito atual é de que o tecido adiposo é um órgão endócrino e parácrino ativo que libera um grande número de citocinas e mediadores bioativos, conhecidos como adipocinas, como a leptina, a adiponectina, a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), que influenciam não apenas a homeostase do peso corporal, mas também a resistência à insulina - principal característica do diabetes tipo 2 - bem como alterações nos lipídios, pressão arterial, coagulação, fibrinólise e inflamação, levando à disfunção endotelial e aterosclerose. Além desses sinais eferentes, o tecido adiposo expressa numerosos receptores que lhe permitem responder aos sinais aferentes dos sistemas hormonais tradicionais, bem como do sistema nervoso central. Assim, além do repertório biológico necessário para armazenar e liberar energia, o tecido adiposo contém o mecanismo metabólico para permitir a comunicação com órgãos distantes, incluindo o SNC. Através desta rede interativa, o tecido adiposo está integralmente envolvido na coordenação de uma

variedade de processos biológicos, incluindo o metabolismo energético e as funções neuroendócrina e imunológica (KERSHAW; FLIER, 2004).

2.3 ADIPOSIDADE E ALTERAÇÕES METABÓLICAS

Os precursores da doença cardiovascular em adultos começam na infância e a obesidade pediátrica tem uma influência importante no risco cardiovascular geral ao longo da vida (FREEDMAN et al., 2008; KEYS; BROZEK, 1953). Excesso de peso e adiposidade estão diretamente ligados a diversos fatores que aumentam o risco cardiovascular, como dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica, dentre outros fatores, ocorrendo inclusive precocemente em crianças pré-escolares (BROGAN et al., 2014; FREEDMAN et al., 1999a; FRIEDEMANN et al., 2012; NADEAU et al., 2011; VAAG et al., 2012)

A prevalência de dislipidemia na infância vem aumentando, no Brasil e no mundo, em concordância com o aumento global dos índices de sobrepeso e obesidade (BROGAN et al., 2014; FARIA-NETO et al., 2016; SAPUNAR et al., 2018). O aumento dos lipídeos séricos e a adiposidade na infância estão fortemente correlacionados com o aumento dos mesmos na idade adulta e o consequente aumento das doenças cardiovasculares, o que mostra que a presença desses fatores de risco na infância são preditores da doença do adulto (JUHOLA et al., 2011; MORRISON et al., 2009).

A inflamação crônica desempenha um papel crítico no desenvolvimento da disfunção metabólica relacionada à obesidade. A obesidade apresenta-se de forma heterogênea entre os indivíduos, mostrando respostas metabólicas individuais distintas. Dentre os diferentes fenótipos apresentados, “obesos metabolicamente saudáveis” não costumam apresentar comorbidades metabólicas, não apresentando risco aumentado de desenvolver doença cardiovascular ao longo da vida. Estes indivíduos normalmente apresentam índices de adiposidade normais, apesar do aumento do IMC, mostrando que a adiposidade, e não o excesso de peso, está mais relacionada aos distúrbios metabólicos (BLÜHER, 2010).

Além disso, a adiposidade central e visceral está mais correlacionada com distúrbios metabólicos e futuros eventos cardiovasculares do que a adiposidade total e periférica (NEELAND et al., 2012). A inflamação do tecido adiposo visceral, a

deposição de gordura ectópica e a disfunção do tecido adiposo são fatores determinantes para as consequências metabólicas patológicas em pacientes com obesidade, independente da massa de gordura corporal total (BLÜHER, 2010).

Dessa forma, as alterações metabólicas como dislipidemia, hiperglicemia e síndrome metabólica, não estão necessariamente associadas ao excesso de peso e obesidade, fazendo parte de uma síndrome inflamatória sistêmica, relacionada à disfunção do tecido adiposo com produção de mediadores inflamatórios e reagentes de fase aguda (BLÜHER, 2010). Desse modo é possível que as desordens do metabolismo estejam associadas a outras etiologias que cursem com adipogênese e inflamação sistêmica, que não o excesso de peso.

2.4 ADIPOSIDADE EM CRIANÇAS COM AGRAVO CEREBRAL

Já está bem estabelecido que crianças com agravo cerebral por paralisia cerebral (PC) ou infecções congênitas estão sujeitas a desvios do crescimento e da nutrição. As razões para os distúrbios nutricionais nesses pacientes, seja desnutrição ou adiposidade, são multifatoriais: de origem nutricional como baixa oferta calórica relacionada às dificuldades alimentares, e não nutricionais como deficiência motora (levando a graus variados de imobilismo), gasto energético reduzido, uso crônico de medicamentos, anormalidades endocrinológicas e alterações do metabolismo energético (MELUNOVIC et al., 2017).

Problemas nutricionais estão frequentemente presentes nestas crianças, especialmente quando há deficiência motora grave. Crianças com agravos cerebrais tem ingestão de calorias menor do que aquelas neurotípicas controle da mesma idade, o que sugere que uma das causas de desnutrição esteja ligada a problemas na alimentação, como disfagia e refluxo gastroesofágico (SCHWARZ et al., 2001).

No entanto, apesar das crianças com PC serem vistas, tradicionalmente, como subnutridas e com crescimento prejudicado, uma série de estudos vêm mostrando elevada prevalência de sobrepeso e obesidade entre essas crianças, em diversas populações. Em um estudo transversal, avaliando 40 pacientes com PC entre dois e 19 anos de idade, Bansal et al. (2014) encontraram que as crianças com paralisia cerebral na população estudada apresentavam maior taxa de excesso de peso e adiposidade, principalmente quando avaliada adiposidade central. Em outro

momento, Rogozinski et al. (2006) relataram que a prevalência de obesidade entre crianças ambulatoriais com PC aumentou ao longo de uma década nos EUA, de 7,7% durante 1994-1997 a 16,5% durante 2003-2004, acompanhando a tendência mundial de aumento de obesidade.

Do mesmo modo, já foi demonstrado em crianças com PC em uso de via alternativa de alimentação, que havia excesso de peso mesmo com consumo de valor energético inferior à taxa metabólica de repouso (prevista pelas equações da Organização Mundial da Saúde). Isso sugere que, além do consumo, mecanismos diferentes possam estar envolvidos na fisiopatologia da adiposidade nessas crianças (DIWAN, 2014).

As necessidades energéticas de crianças com PC são diferentes em comparação com crianças saudáveis, variando também com o grau de deficiência motora. Muitas crianças têm necessidade de energia reduzida e aquelas fisicamente ativas, com reabilitação intensiva, convulsões ou infecções frequentes tendem a aumentar suas necessidades. A deficiência motora com menor gasto energético para idade seria também uma das causas do ganho de peso excessivo entre essas crianças (BELL; DAVIES, 2010; RIEKEN et al., 2011)

Da mesma forma, crianças que sofreram agravo cerebral por tumor do SNC podem apresentar aumento das taxas de obesidade, adiposidade e distúrbios metabólicos, como consequência de lesões hipotalâmicas e desregulação do metabolismo energético (AHMET et al., 2006; SIVIERO-MIACHON; SPINOLA-CASTRO; GUERRA-JUNIOR, 2009; WANG et al., 2017).

Ganho de peso rápido e obesidade grave são as características mais marcantes da Obesidade Hipotalâmica, geralmente causados por hiperfagia, redução da taxa metabólica basal e diminuição da atividade física (AHMET et al., 2006). Entretanto, alguns estudos mostram que quando as taxas de obesidade são medidas usando o IMC em crianças sobreviventes de tumor cerebral com lesão hipotalâmica, muitas vezes são relatados níveis de IMC próximos ou ligeiramente superiores aos da população geral (NATHAN et al., 2006). Wang et al. (2017), avaliando essa população, demonstraram que a adiposidade medida através de bioimpedância (BIA) estava aumentada quando comparada aos controles não oncológicos, mesmo na presença de taxas semelhantes de obesidade baseadas nas medidas do IMC. Os pacientes sobreviventes de tumor cerebral, com obesidade hipotalâmica, têm maior adiposidade

total e central em comparação com os controles não oncológicos, demonstrando um fenótipo de adiposidade diferenciado dentro desse grupo.

O hipotálamo é o centro regulador através do qual vários sinais periféricos e vias neurais controlam a homeostase energética e o peso corporal. Os antigos conceitos anatômicos dos centros de "fome" (hipotálamo lateral) e "saciedade" (hipotálamo ventromedial) (ANAND; BROBECK, 1951; BROBECK, 1946) tem sido substituídos pela compreensão de mecanismos moleculares da regulação do apetite hipotalâmico através dos neuropeptídeos específicos que modulam o comportamento alimentar e o gasto energético (WILLIAMS; ELMQUIST, 2011). O hipotálamo desempenha seu papel de regulação da homeostase corporal através de vias neurais aferentes e eferentes. Os tecidos periféricos (tecido adiposo, pâncreas, fígado e sistema gastrointestinal) se comunicam com o hipotálamo através de vias aferentes, que após processar os sinais enviados, controla o metabolismo energético por vias neurais eferentes (HALILOGLU; BEREKET, 2015).

De acordo com os novos conceitos, as principais áreas hipotalâmicas para a regulação energética se mantêm com o hipotálamo ventromedial e lateral, mas contempla principalmente os núcleos paraventriculares e núcleo arqueado. O núcleo arqueado, uma das regiões hipotalâmicas mais importantes nessa regulação, consiste de dois grupos de neurônios que secretam alguns dos mais importantes neuropeptídeos relacionados com a homeostase energética: os neurônios orexígenos que secretam a Proteína ligada ao Agout (AgRP) e o Neuropeptídeo Y (NPY), e os neurônios anorexígenos que secretam a Pró-opiomelanocortina (POMC) e os Transcritos relacionados à cocaína e à anfetamina (CART). Os neurônios do AgRP/NPY e do POMC/CART funcionam como sensores dos tecidos periféricos e percebem vários nutrientes, sinais neuronais e hormonais, como os peptídeos periféricos Ghrelina, Leptina e Insulina (HALILOGLU; BEREKET, 2015; HOLMQVIST et al., 2014; SHAH; BRAVERMAN, 2012).

A ruptura mecânica ou funcional dessa rede causa desregulação metabólica e ganho de peso excessivo, levando à entidade denominada "Obesidade Hipotalâmica". As alterações que causam tal patologia podem ser derivadas de tumores cerebrais, neurocirurgia, radioterapia craniana, distúrbios inflamatórios, trauma, doenças genéticas, entre outras lesões do sistema nervoso central, especificamente no hipotálamo (HALILOGLU; BEREKET, 2015).

A Obesidade Hipotalâmica é caracterizada pela desregulação dos mecanismos controladores da homeostase corporal e leva a alterações como hiperleptinemia, hiperinsulinemia, desregulação do sistema nervoso simpático, aumento da atividade da 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase-1 (11 β HSD1) e sinalização prejudicada da melatonina (HALILOGLU; BERKET, 2015). A leptina e a obesidade estão intimamente interligadas e sua relação já está estabelecida há várias décadas (COLEMAN, 1973; ZHANG et al., 1994). Com exceção de mutações genéticas que levam à deficiência primária de leptina, (GILL et al., 2014; HUVENNE et al., 2015; MONTAGUE et al., 1997; OZATA; OZDEMIR; LICINIO, 1999; STROBEL et al., 1998), o que leva a níveis circulantes de leptina muito baixos ou indetectáveis (FAROOQI; O'RAHILLY, 2014; FAROQUI et al., 1999; LICINIO et al., 2004), os pacientes obesos exógenos apresentam resistência à leptina, o que leva à hiperleptinemia, com concentrações séricas correlacionadas à porcentagem de gordura corporal (CONSIDINE et al., 1996). Por outro lado, os pacientes com lesões estruturais ou funcionais do hipotálamo apresentam níveis extremamente mais altos de leptina em comparação com os pacientes com IMC pareados com obesidade comum (GURAN et al., 2009).

2.5 RESTRIÇÃO DO CRESCIMENTO INTRAUTERINO E ADIPOSIDADE – DOHAD

As crianças expostas à infecção intraútero pelo vírus Zika sofrem agravos em períodos muito precoces da gestação, o que leva a importantes repercussões no crescimento fetal, com restrição do crescimento intrauterino (RCIU), levando a baixo peso ao nascer e crianças nascidas pequenas para idade gestacional (ARAÚJO et al., 2016; BRASIL et al., 2017; CARVALHO-SAUER et al., 2019; PRATA-BARBOSA et al., 2019; RITA et al., 2017; SILVA et al., 2016).

Os agravos sofridos pelo feto, como a RCIU, levam ao *programming* metabólico, onde o feto é capaz de se adaptar a um ambiente intrauterino adverso através do fenômeno poupador, com redução da taxa metabólica basal, no intuito de garantir sua sobrevivência. Alterações metabólicas persistentes então aconteceriam e, após o nascimento, principalmente quando submetidos à recuperação nutricional acelerada (*catch-up growth*) (MYRIE et al., 2017; ONG et al., 2000), levariam ao desenvolvimento de obesidade, adiposidade, diabetes, dislipidemias, síndrome

metabólica e doenças cardiovasculares (BUSSO et al., 2014; CRUMP; SUNDQUIST; SUNDQUIST, 2011; FUKUOKA; KUBOTA, 2018; KOPEC; SHE, 2017). A Hipótese de Barker ou “Teoria da Programação Fetal” trouxe o conceito de que alterações fetais ocorridas ainda intraútero levariam a um risco aumentado de doenças, principalmente metabólicas e cardiovasculares na vida adulta (BARKER et al., 1993, 2002; HALES; BARKER, 1992; VAAG et al., 2012).

Estudos mais recentes trazem ainda o conceito da epigenética como um dos principais fatores envolvidos nesse mecanismo. O conceito ultrapassado de que o perfil genético é fixo e determinante de todas as condições de saúde ao longo da vida, deu lugar ao entendimento que mecanismos de metilação e outras alterações químicas do genoma podem afetar diretamente o desenvolvimento da saúde e da doença ao longo da vida, através da modificação desse genótipo, com expressão de diferentes fenótipos (BIANCO-MIOTTO et al., 2017; ROTH; SATHYANARAYANA, 2012). No contexto da teoria do DOHaD, adaptações epigenéticas seriam feitas no DNA fetal e neonatal em resposta a alterações ambientais desde a gestação até os primeiros anos de vida, principalmente até os dois anos de idade (os primeiros 1.000 dias de vida) (CUNHA; LEITE; ALMEIDA, 2015).

Quando o poeta inglês William Wordsworth escreveu a frase “a criança é o pai do homem” no início do século XIX, não imaginava que estava antecipando o importante conceito da associação da saúde e desenvolvimento da criança com o surgimento de doenças ao longo da vida adulta. O entendimento da relação entre o sofrimento fetal, a RCIU e o baixo peso ao nascer com consequências pós-natais e na vida adulta foram a base para o desenvolvimento da teoria do DOHaD (Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença), que tem origem nos estudos clássicos de Barker e Hales, com o desenvolvimento da teoria do *thrifty phenotype* (fenótipo poupador) (BARKER et al., 1993; HALES; BARKER, 1992); além do estudo clássico realizado na década de 70 em filhos de mulheres expostas a fome e desnutrição durante a Segunda Guerra Mundial – *a Dutch Famine* (RAVELLI; STEIN; SUSSER, 1976).

O DOHaD deriva do conceito original do FOAD (Origem fetal das doença do adulto) (BARKER et al., 2002) e as razões principais para a mudança na nomenclatura vem do entendimento através de novos estudos epidemiológicos e em animais da importância não só do período fetal, mas também do período preconcepção e dos

primeiros anos de vida (fase de plasticidade do desenvolvimento), no risco de desenvolvimento de doenças futuras. Além disso, a mudança também traz o entendimento dessa fase não só como prevenção de doenças no futuro, mas ainda mais importante como promoção de saúde ao longo de toda vida. O entendimento e aplicação na prática clínica desses conceitos podem resultar em impacto significativo na prevenção de doenças crônicas e metabólicas ao longo da vida, além de estimular medidas eficazes de promoção em saúde (LACAGNINA, 2019).

2.6 INFECÇÕES VIRAIS E ADIPOSIDADE

A Síndrome da Zika Congênita é uma nova doença infecciosa causada por infecção do vírus no feto durante a gestação, principalmente no primeiro trimestre (MIRANDA-FILHO et al., 2016). Seu principal indicador fenotípico é a microcefalia, causada por agravo cerebral precoce, extenso e severo (ARAGÃO et al., 2016; SILVA et al., 2016; VODUŠEK et al., 2016); entretanto o espectro completo dessa síndrome certamente ainda não foi totalmente elucidado, nem tampouco os mecanismos envolvidos em cada um deles. Alguns estudos têm demonstrado a possibilidade de manutenção do vírus vivo ativo em crianças que foram infectadas durante a gestação (BRITO et al., 2018) ou em animais infectados (AID et al., 2017), o que poderia sugerir uma origem infecciosa, com ação do vírus no próprio tecido adiposo, levando à adipogênese e alterações metabólicas.

Embora o conceito infeccioso da origem da obesidade seja recente, com não mais de duas décadas (DHURANDHAR, 2001; SUPLICY; BORNSCHEIN, 2009), vários patógenos diferentes já foram identificados como causadores da obesidade e adiposidade, principalmente em modelos animais (AIELLO; CHIU; FRASCA, 2017; BEIGIER-BOMPADRE et al., 2017; DHURANDHAR et al., 2002). Por outro lado, o real papel desses patógenos na obesidade e adiposidade humanas ainda não está totalmente elucidado, apesar de alguns estudos já demonstrarem tal associação (DAMOUCHE et al., 2015; LIN et al., 2013).

Os adenovírus, especialmente o AD-36 (um adenovírus humano), tem sido amplamente estudados em modelos animais, mostrando que a ação do vírus no próprio tecido adiposo leva a adipogênese acelerada com hipertrofia e hiperplasia do mesmo (DHURANDHAR et al., 2002). Lin et al. (2013), em um estudo transversal em

humanos, avaliou a associação de índices de adiposidade (IMC e percentual de gordura corporal) em adultos infectados com Ad36 versus não infectados, observando uma maior adiposidade nos indivíduos infectados, corroborando com os achados em modelos animais.

Outro vírus que teve seu papel adipogênico já documentado em seres humanos foi o HIV. Damouche et al. (2015) realizaram um estudo em seres humanos com o objetivo de avaliar o potencial do tecido adiposo na persistência viral em reservatórios celulares e na inflamação crônica associada. O vírus HIV foi identificado no tecido adiposo de pacientes infectados, sendo esse tecido considerado um reservatório viral, com poder inflamatório, levando a adipogênese e alterações metabólicas.

2.7 MEDIDAS DE AVALIAÇÃO DA ADIPOSIDADE - COMPOSIÇÃO CORPORAL

É surpreendente que, mesmo após décadas de debate sobre a epidemia mundial de obesidade, ainda não haja consenso sobre a melhor maneira de avaliar a adiposidade infantil na prática clínica (GORDON; SIEGEL, 2018).

A composição corporal é a proporção entre os diferentes componentes corporais e a massa corporal total, sendo normalmente expressa pelas percentagens de gordura e de massa magra. Pela avaliação da composição corporal, podemos, além de determinar os componentes do corpo humano de forma quantitativa, utilizar os dados obtidos para detectar o grau de desenvolvimento e crescimento de crianças e jovens e o estado dos componentes corporais de adultos e idosos (HEYWARD, 2000). A infância é um período de desenvolvimento e crescimento rápidos caracterizado por grandes mudanças no que diz respeito à composição corporal. Tendo em consideração que a composição corporal se relaciona intimamente com o estado nutricional e de saúde, sua avaliação assume ainda maior importância nesse período da vida (OLIVEIRA *et al.*, 2009).

As técnicas de avaliação de composição corporal podem ser divididas em três grupos: diretas, indiretas e duplamente indiretas. O método direto, apesar de apresentar elevada precisão, não apresenta utilidade clínica, pois a análise é realizada por dissecação física ou físico-química de cadáveres (MARTIN; DRINKWATER, 1991). Já em 1940, Behnke iniciou estudos que objetivavam estabelecer métodos indiretos para determinar a composição corporal, que até então só podia ser realizada

post-mortem. Os trabalhos pioneiros de Behnke (1942) e Brozek (1953) resultaram no estabelecimento da densitometria como padrão-ouro para todos os outros métodos indiretos e a aceitação do modelo de dois componentes como a base para estudos de composição corporal: peso gordo e peso magro.

As técnicas indiretas são precisas, mas também possuem uma limitada aplicação prática, além de um alto custo financeiro. São utilizadas principalmente para validar as técnicas duplamente indiretas. As mais utilizadas na população pediátrica são: pesagem hidrostática, hidrodensitometria, pletismografia e absorptometria radiológica de dupla energia (DEXA) (SANT'ANNA; PRIORE; FRANCESCHINI, 2009).

A pesagem hidrostática é considerada o padrão-ouro na análise da composição corporal. Sua fidedignidade com a dissecação de cadáveres é excelente ($r=0,99$) (WARD et al., 1978). Inicialmente descrita por Behnke et al. (1942), baseia-se no princípio de Arquimedes: um corpo imerso em um fluido é sustentado por uma força igual ao peso do fluido deslocado. Esta técnica requer que o paciente seja completamente submerso na água, enquanto exala ao máximo seu volume pulmonar residual. Entretanto, especialmente em crianças, este modelo é limitado devido às alterações nas proporções e densidade dos componentes da massa livre de gordura, que ocorrem durante o crescimento e maturação, evidenciadas principalmente pela redução na água corporal total e pelo aumento do conteúdo mineral ósseo. Além disso, esta técnica exige uma grande cooperação do avaliado, tornando-a inviável para lactentes e pré-escolares (SANT'ANNA; PRIORE; FRANCESCHINI, 2009).

A hidrodensitometria é um método de estimativa da água corporal total, sendo a diluição de isótopos a forma mais comum de ser realizada em crianças. É necessária a ingestão ou aplicação de uma substância, um isótopo de hidrogênio, podendo ser utilizados isótopos estáveis de deutério (D_2O) ou oxigênio 18 ($H_2^{18}O$). É um método invasivo e caro, de difícil execução na prática diária, limitando-se às pesquisas (SANT'ANNA; PRIORE; FRANCESCHINI, 2009).

A pletismografia é um método rápido e fácil para a determinação da composição corporal, que estima o volume corporal por meio do deslocamento de ar, utilizando a relação inversa entre pressão (p) e volume (v), baseado na Lei de Boyle. Uma vez determinado este volume, é possível aplicar os princípios da densitometria para a determinação da composição corporal através do cálculo da densidade corporal ($D =$

massa/volume) (MCCRORY et al., 1995). Em estudos de validação em crianças conclui-se que a plestimografia pode ser utilizada para avaliar a composição corporal nessa faixa etária em substituição à pesagem hidrostática e à hidrometria, principalmente por ser menos invasiva e depender em menor escala de cooperação (DEMERATH et al., 2002; MA et al., 2004).

A absorptometria radiológica de dupla energia (DEXA) é atualmente vista como o método preferido para avaliar a composição corporal pediátrica devido a sua rapidez de execução, relativa pouca exposição à radiação, necessidade de mínima cooperação do paciente e disponibilidade de dados de referência pediátrica. Por essas razões é considerado atualmente como o padrão-ouro nessa população. O DEXA pode avaliar com precisão três componentes corporais: massa de gordura, massa livre de gordura e massa óssea (BACHRACH, 2000).

Os métodos indiretos são a primeira opção para a análise da composição corporal, visto que fornecem estimativas muito precisas sobre a massa de gordura e de massa corporal livre de gordura. Entretanto, algumas limitações como alto custo, sofisticação metodológica e dificuldades de protocolos de medida tem tornado a sua utilização mais restrita na prática clínica. As técnicas duplamente indiretas são mais imprecisas, porém apresentam melhor aplicação prática e menor custo financeiro, além de serem inócuas e de relativa facilidade de interpretação, podendo ser empregadas tanto em pesquisas de campo quanto em estudos clínicos (GUEDES, 2006).

Os métodos duplamente indiretos mais utilizados atualmente são a bioimpedância elétrica (BIA) e as medidas antropométricas, incluindo o índice de massa corporal (IMC), as dobras cutâneas, as medidas de perímetros - circunferência abdominal (CA), relação circunferência abdominal/quadril e a relação circunferência abdominal/estatura (RCE) (SANT'ANNA; PRIORE; FRANCESCHINI, 2009).

Iniciada nos anos 60, a bioimpedância elétrica (BIA) é um método prático, rápido, não-invasivo e relativamente barato para avaliar a composição corporal em ambientes de campo e clínica. Realizada através da aplicação de uma corrente elétrica, baseia-se no princípio de que só as substâncias ionizadas conduzem corrente elétrica. Uma corrente de baixo nível é passada através do corpo do indivíduo e a impedância, ou oposição ao fluxo da corrente, é medida com um analisador. A resistência ao fluxo da corrente será maior em indivíduos com grande quantidade de

gordura corporal, dado que o tecido adiposo é mau condutor de corrente elétrica pela sua relativa baixa quantidade de água. Avalia então essencialmente a quantidade de água corporal total, e, por conseguinte, analisa a composição corporal através da massa livre de gordura e da percentagem de gordura corporal total. Dessa forma, sugere-se que o método da BIA seja uma ferramenta valiosa para a análise da composição corporal e avaliação da água corporal total no ambiente clínico (GONÇALVES; MOURÃO, 2008).

Embora a BIA seja um método atraente para avaliar a composição corporal em crianças devido ao fato de ser não invasiva e relativamente simples de ser executada, resultados na literatura demonstram muitas vezes uma correlação não tão alta entre o percentual de gordura corporal medido pela BIA e pela DEXA (FORS et al., 2002; GUTIN et al., 1996; TREUTH et al., 2001). Bonh et al (2015), em um estudo com 3.327 crianças e adolescentes, entre três e 16 anos de idade, observaram também que o percentual de gordura corporal avaliado pela BIA não foi superior ao IMC para predizer fatores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade.

A Antropometria tem sido utilizada para avaliar o tamanho e as proporções dos segmentos corporais, através da medição de peso, altura, circunferências e comprimento dos segmentos corporais. A exatidão e a fidelidade das medidas antropométricas podem ser afetadas pelos equipamentos utilizados, pela habilidade do avaliador, pela equação de predição utilizada, além de fatores individuais inerentes a cada indivíduo (HEYWARD, 2000).

O IMC resulta da divisão do peso corporal, em quilos, pela altura em metros ao quadrado. Tem sido a ferramenta geralmente mais aceita e utilizada para avaliar sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes no cenário clínico, através das definições baseadas nos pontos de corte percentuais. Entretanto, essa não é a melhor medida para definir adiposidade, apresentando várias limitações principalmente relacionadas à distinção entre as contribuições relativa de massa gorda, massa corporal magra e densidade mineral óssea, diminuindo assim o seu poder de associação com comorbidades cardiometabólicas. Além disso, os seus percentis não são ideais para estratificar crianças e adolescentes com IMC muito alto (DANIELS, 2009). Como principais vantagens, podemos destacar o fato de ser um índice empregado em outras fases da vida, proporcionando continuidade em relação ao

indicador utilizado entre adultos, além disso, é recomendado internacionalmente no diagnóstico individual e coletivo dos distúrbios nutricionais, considerando-se que incorpora a informação da idade do indivíduo e que foi validado como indicador de gordura corporal total nos percentis superiores (OLIVEIRA et al., 2009).

Sabemos que uma medida para ser usada como teste de triagem deve ter algumas características, como: ser relativamente barata, fácil de usar na prática, ser não invasiva e estar associada a pouco ou nenhum dano. Deve apresentar ainda boas características como teste, como altas sensibilidade e especificidade, para que possa ser usado com resultados falso-positivos e falso-negativos mínimos (DANIELS, 2009). Dentro destes requisitos, o IMC cumpre bem esses critérios, fazendo com que seja utilizado amplamente na prática clínica, como teste de triagem e como método preferido para o rastreamento de crianças em pesquisas populacionais (LOBSTEIN, 2017).

As limitações associadas ao uso clínico do IMC já foram bem documentadas. Tomiyama *et al.* (2016) realizaram um estudo com 40.420 indivíduos com mais de 18 anos de idade, utilizando dados de pressão arterial, triglicérides, colesterol, glicose, resistência à insulina e proteína C-reativa da base de dados do NHANES e avaliaram as frequências de indivíduos metabolicamente saudáveis versus não-saudáveis, estratificando pelo IMC. Quase metade dos indivíduos com sobrepeso, 29% dos obesos e até 16% dos obesos tipo II / III eram metabolicamente saudáveis. Além disso, mais de 30% dos indivíduos com peso normal pelo IMC tinha alterações cardiometabólicas.

Em outro estudo, 213 mulheres e 150 homens com um amplo espectro de pesos, alturas e idades foram submetidos à análise densitométrica para a determinação do percentual de gordura corporal e tiveram esses resultados contrastados com o IMC. Embora tenha sido demonstrada correlação entre o percentual de gordura corporal e todos os níveis de IMC ($r = 0,60-0,82$), cerca de 50% dos homens e mulheres classificados como obesos usando métodos densitométricos, ou seja com alta adiposidade, foram considerados normais pelos níveis do IMC (SMALLEY et al., 1990). Por outro lado, atletas que constroem altos níveis de massa muscular (massa magra) frequentemente possuem níveis de IMC acima do normal e seriam inapropriadamente classificados como obesos por este método (HIND et al., 2015).

Dessa forma, devido à grande variação individual entre gordura corporal determinada densitometricamente e gordura corporal estimada por IMC, conclui-se que o IMC deve ser usado com cautela como indicador de obesidade e adiposidade, principalmente a nível individual (SMALLEY et al., 1990).

A medição de dobras cutâneas tem ganhado espaço na prática clínica e também em pesquisas devido à sua elevada precisão (quando realizado por avaliador experiente) e custo relativamente baixo em comparação às outras técnicas. Por volta de 1915, a espessura do tecido adiposo subcutâneo foi medida pela primeira vez utilizando-se esta técnica. Nos anos 60 e 70, essas medidas foram utilizadas para desenvolver várias equações antropométricas para prever a densidade corporal total e a gordura corporal (SANT'ANNA; PRIORE; FRANCESCHINI, 2009). As equações atualmente mais utilizadas são as propostas por Deurenberg *et al* (1990), em crianças e adultos jovens de sete a 20 anos de idade, que considera sexo, etnia, idade e estágio de maturação sexual (pré-púbere ou pós-púbere) e a equação proposta por Slaughter *et al.* (1988), em crianças e adolescentes de oito a 18 anos de idade, na qual são considerados também gênero, etnia e maturação sexual. Para crianças menores, de três meses a cinco anos de idade, a OMS em 2006 disponibilizou tabelas e gráficos com percentis para a classificação de excesso de peso e adiposidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2006).

Quando o objetivo é estimar somente a porcentagem de gordura corporal, a medição de dobras é uma das medidas mais utilizadas, por apresentar uma grande correlação com a gordura corporal total. Esta metodologia baseia-se no fato de cerca de 50% da gordura corporal total estar localizada subcutaneamente, constituindo aquilo que se designa por massa adiposa subcutânea ou panículo adiposo. Em virtude da espessura da pele representar apenas cerca de 1,8 mm, a maioria da espessura da dobra é representativa de gordura subcutânea (GONÇALVES; MOURÃO, 2008).

Como a disposição da gordura localizada no tecido subcutâneo não se apresenta de forma uniforme por todo o corpo, as medidas de espessura das dobras cutâneas devem ser realizadas em várias regiões, permitindo assim a obtenção de uma visão mais clara sobre sua disposição corporal (GUEDES, 2006). As medidas mais utilizadas para esse fim em crianças e adolescentes são a tricipital e a subescapular. Estas medidas possuem referência em tabelas de percentil isoladas ou na soma das duas dobras. Também com as duas medidas é possível obter a

porcentagem de gordura corporal através de equações de predição, utilizando-se a fórmula de Slaughter *et al.* (1988), porém apenas na faixa etária de oito a 18 anos. A medida das dobras cutâneas deve ser feita com auxílio de um calibrador a uma pressão constante de 10 g/mm², que é denominado adipômetro, paquímetro ou plicômetro (OLIVEIRA *et al.*, 2009).

Daniels *et al.* (2000) avaliaram 201 crianças e adolescentes com idade entre sete e 17 anos, comparando a distribuição da gordura corporal pelo DEXA e pelas dobras cutâneas tricipital, subescapular e suprailíaca. Encontrou-se uma correlação de 0,68, 0,80 e 0,77, respectivamente. Em ambos os sexos, a dobra cutânea subescapular foi a que obteve maior correlação com a distribuição de gordura corporal medida pelo DEXA. Em outro estudo, Eisenmann *et al* (2004) observaram correlação de 0,82 entre o percentual de gordura corporal medido pelo DEXA e o medido pelas dobras cutâneas tricipital e subescapular em 75 crianças, uma correlação maior que a observada com o IMC e com BIA nesse mesmo estudo.

De acordo com o Guideline da Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, em crianças com agravo cerebral, dá-se preferência ao uso da dobra tricipital como medida de dobras para avaliar a gordura corporal, devido às frequentes deformidades apresentadas pelas mesmas para uso das demais dobras, como por exemplo a dobra subescapular, considerada padrão-ouro nas crianças neurotípicas (ROMANO *et al.*, 2017).

As medidas de perímetros mais conhecidas e utilizadas na avaliação da composição corporal de crianças são: circunferência abdominal, relação circunferência abdominal/quadril e relação circunferência abdominal/estatura (RCE). Essas medidas também permitem avaliar o padrão de distribuição regional da gordura corporal (SANT'ANNA; PRIORE; FRANCESCHINI, 2009). Em princípio, as medidas de perímetros apresentam vantagens de simplicidade, facilidade e aceitabilidade, como as espessuras de dobras cutâneas; contudo, tem sido demonstrada sua fragilidade como variável preditora da quantidade de gordura corporal em razão de suas dimensões incluírem outros tecidos e órgãos além do tecido adiposo (GUEDES, 2006).

A medida da circunferência abdominal em adultos é utilizada como ferramenta importante para avaliação de risco de doenças cardiovasculares. No entanto, na infância e na adolescência esse indicador é pouco empregado, devido à escassez de

estudos associados à variação do crescimento físico em cada faixa etária (OLIVEIRA et al., 2009).

Taylor *et al* (2000) analisaram a sensibilidade da circunferência abdominal e da relação circunferência abdominal/quadril em comparação à gordura abdominal medida pelo DEXA em 580 crianças e adolescentes entre três e 19 anos de idade. A área abaixo da curva ROC para a circunferência abdominal (0,97 em ambos os sexos) foi significativamente maior do que a área para a relação circunferência abdominal/quadril (0,73 para meninos e 0,71 para meninas). A circunferência abdominal fornece, portanto, uma medida simples, mas eficaz, da adiposidade central em crianças e adolescentes.

Daniels *et al.* (2000), em estudo com 201 crianças e adolescentes com idades entre sete e 17 anos, avaliaram alguns métodos de avaliação da distribuição de gordura corporal, comparando com DEXA, e encontraram uma correlação mais forte com a circunferência abdominal ($r = 0,80$). A análise de regressão múltipla demonstrou que a circunferência abdominal foi a melhor medida simples de distribuição de gordura, uma vez que foi menos afetada pelo gênero, raça e adiposidade geral.

Almeida *et al.* (2007) avaliaram a sensibilidade e a especificidade na detecção de valores elevados de índice de massa corporal (IMC), colesterol total, insulinemia, leptinemia e *homeostasis model assessment* (HOMA) entre duas medidas de circunferência abdominal. Foram comparados os pontos de corte em crianças e adolescentes entre dois estudos: Freedman *et al.* (1999), em crianças e adolescentes entre cinco e 17 anos, cujas tabelas são as recomendadas pelo Departamento Científico de Nutrologia da Sociedade Brasileira de Pediatria, e Taylor *et al.* (2000), em crianças e adolescentes entre três e 19 anos, que utilizaram como padrão ouro de avaliação da adiposidade o DEXA, produzindo uma tabela com pontos de corte para a medida da circunferência abdominal. Apesar de algumas limitações em seu estudo, Almeida *et al* (2007) consideraram a referência de Taylor *et al.* melhor do ponto de vista de triagem, selecionando indivíduos com maior probabilidade de apresentar as alterações estudadas. Propôs-se então que essa triagem, pela magnitude do problema da obesidade, seja realizada sempre, reforçando-se a importância da medida da circunferência abdominal como parte obrigatória do exame semiológico pediátrico.

Em 2004, Fernandez *et al.* avaliaram 9.713 crianças de dois a 18 anos e desenvolveram novas curvas de circunferência abdominal de acordo com raça, sexo e idade, com objetivo de fornecer estimativas da distribuição da circunferência abdominal de acordo com os percentis em crianças e testar diferenças entre grupos de diferentes percentis. A grande vantagem desse estudo foi a avaliação de um grande número de crianças, com uma ampla faixa-etária, além de abranger diferentes etnias, possibilitando assim uma avaliação melhor dos valores de circunferência abdominal na faixa etária pediátrica. Tais curvas passaram então a ser usadas como ferramenta de avaliação dessas crianças na prática clínica.

Palmieri *et al.* (2018) compararam várias medidas disponíveis de adiposidade, através de uma análise secundária retrospectiva de um estudo prospectivo transversal com 308 crianças e adultos jovens obesos. A análise utilizou o IMC, a relação circunferência abdominal/estatura (RCE), a relação circunferência abdominal /quadril e o DEXA para medir obesidade e adiposidade central e correlacionou com medidas de dislipidemia, resistência à insulina e inflamação. Houve forte correlação entre a RCE e a adiposidade central. As medidas de DEXA foram as mais fortemente correlacionadas com os marcadores de risco cardiometabólico. Após a regressão multivariada, apenas a RCE teve associações independentes com HDL-colesterol, HOMA-IR e proteína c-reativa. Esse estudo analisou o uso da RCE em um número relativamente grande de crianças obesas e não obesas e comparou com o padrão-ouro da DEXA, concluindo que a RCE é uma medida precisa da adiposidade central, podendo ser superior ao IMC e à relação circunferência abdominal/quadril na descrição desse fenótipo de adiposidade e de seu risco metabólico. Ao contrário da circunferência abdominal isolada, a RCE tem a vantagem de não requerer tabelas de referência específicas da população, bem como limites específicos de idade e sexo.

Em adultos, o ponto de corte da RCE de 0,5, com o maior risco cardiometabólico estando entre o grupo com relação acima de 0,5, já está bem estabelecido (ASHWELL; LEJEUNE; MCPHERSON, 1996). Em um estudo transversal (1977, 1987 e 1997), McCarthy e Ashwell avaliaram crianças entre cinco e 16 anos de idade e concluíram que o ponto de corte de 0,5 também pode ser um ponto de corte adequado para crianças. No entanto, em crianças muito pequenas, esse índice pode superestimar o risco cardiometabólico. Embora esse ponto de corte de 0,5 não tenha validade real ainda em crianças, ele não está sujeito aos mesmos

inconvenientes que outros pontos de corte baseados em estatísticas, idade e gênero. De fato, é provável que o ponto de referência de 0,5 não seja ideal para todas as idades e que pesquisas futuras permitam identificar pontos de corte mais precisos que poderiam equivaler a diferentes níveis de risco. Enquanto isso, o ponto de corte simples da RCE maior que 0,5 pode ser usado, em um contexto de saúde pública, para avaliar o aumento do risco à saúde em crianças, relacionado ao acúmulo excessivo de gordura central e visceral.

2.8 MEDIDAS DE AVALIAÇÃO DA ADIPOSIDADE CENTRAL – SUBCUTÂNEA X VISCERAL

A grande vantagem da utilização dessas medidas que avaliam o padrão de distribuição da gordura reside no fato de que, além de se obterem informações com relação às estimativas da quantidade de gordura corporal, torna-se possível conhecer o padrão de distribuição do tecido adiposo subcutâneo pelas diferentes regiões anatômicas (GUEDES, 2006). A importância disso está no fato já bem documentado de que a distribuição de gordura corporal contribui diferencialmente para o desenvolvimento de risco cardiovascular, estando a adiposidade central mais relacionada a esse risco do que a adiposidade geral. A relação entre os parâmetros de obesidade e risco cardiovascular é um *continuum*, com fatores de risco aumentando significativamente mesmo em níveis geralmente considerados não obesos. Em um estudo com a população chinesa, Thomas *et al.* (2004) avaliaram 2893 sujeitos, determinando as associações relativas entre obesidade geral e central e fatores de risco cardiovasculares, corroborando com esse conhecimento prévio da literatura.

Entretanto, as medidas de composição corporal já apresentadas aqui, como IMC, dobras cutâneas, circunferência abdominal e relação circunferência abdominal/estatura não distinguem entre acúmulo de gordura abdominal profunda (visceral) e gordura abdominal subcutânea. O tecido adiposo intra-abdominal visceral é composto de gordura visceral ou intraperitoneal, composta principalmente de gordura omental e mesentérica e massas gordurosas retroperitoneais, ao longo da margem dorsal dos intestinos e da face ventral do rim (MARIN *et al.*, 1992).

As técnicas de imagem, particularmente a tomografia computadorizada (TAC), considerada padrão-ouro, e a Ressonância Nuclear Magnética (RNM) distinguem claramente a gordura de outros tecidos, permitindo a medição da gordura abdominal visceral e subcutânea. Embora sejam os métodos ideais para avaliar a distribuição central de gordura, seu alto custo, dose de radiação (TAC) e dificuldade de realização em crianças pequenas muitas vezes impedem seu uso em uma ampla escala (TAYLOR et al., 2000). Uma opção a ser usada como *proxy* de adiposidade visceral é a medição da gordura abdominal através da DEXA. Embora não possa distinguir entre gordura intra-abdominal e subcutânea, pesquisas em adultos e crianças mostraram fortes correlações entre a massa gorda abdominal medida pela DEXA e a gordura intra-abdominal mensurada com TAC ou RNM (GORAN et al., 1998; TREUTH; HUNTER; KEKES-SZABO, 1995).

A ultrassonografia (USG) de abdômen é outro método que foi validado para uso como preditor de adiposidade visceral. Hirooka e cols. (2005) realizaram um estudo com 87 pacientes adultos, obesos e com sobrepeso, com o objetivo de desenvolver um método de calcular a gordura intra-abdominal visceral utilizando ultrassonografia. Estas medidas foram então comparadas com medidas obtidas pelo padrão-ouro da TAC, mostrando uma boa correlação entre as duas medidas avaliadas.

A técnica utilizada por Hirooka e cols. (2005) incluiu a medição de distâncias e espessuras de diversos segmentos intra-abdominais: a distância entre a superfície interna do músculo abdominal e a parede posterior da aorta ao nível do umbigo (aortaAV); a distância entre a superfície interna do músculo abdominal e a veia esplênica (esplênicAV); e a espessura da camada de gordura na parede renal posterior direita no espaço perinefrético posterior direito (perinefréticoAV). Equação matemática foi então aplicada a essas medidas para o cálculo da gordura abdominal visceral total - $9.008 + (1.191 \times \text{esplênicAV}) + (0.987 \times \text{aortaAV}) + (3.644 \times \text{perinefréticoAV})$. Adiposidade visceral foi considerada com valores acima de 100 cm², ponto de corte validado para adultos.

Após a descrição dessa técnica, vários estudos passaram a ser realizados com o uso do USG de abdômen para avaliar adiposidade visceral em crianças e adolescentes, encontrando correlação com medidas antropométricas e com desfechos cardiovasculares, mostrando ser o uso de ultrassonografia para pesquisa de adiposidade visceral em crianças um método também acessível e viável, com bom

custo-benefício. Entretanto, sua grande limitação é a falta de um ponto de corte em pediatria, uma vez que seria necessário a construção de gráficos com pontos de corte conforme idade e sexo, o que ainda não conseguiu ser desenvolvido (SANKAR et al., 2012; SEMIZ; ÖZGÖREN; SABIR, 2007; STIGALL et al., 2019).

Ainda para avaliar adiposidade visceral em crianças, Alves *et al.* (2010) desenvolveram trabalhos avaliando adiposidade visceral em neonatos por ultrassonografia e sua associação com baixo peso ao nascer, restrição do crescimento intrauterino e sequelas metabólicas e cardiovasculares na vida adulta. Nesses estudos, foram utilizadas técnicas adaptadas de Suzuki *et al.* (1993) e Hirooka *et al.* (2005), avaliando compartimentos de gordura abdominal (subcutânea e visceral) – compartimento adiposo visceral mesentérico, compartimento adiposo visceral pré-peritoneal e compartimento adiposo abdominal subcutâneo.

Adiposidade Visceral e Esteatose Hepática

A doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) é definida como o acúmulo de gordura no fígado na ausência de consumo excessivo de álcool ou outras patologias hepáticas conhecidas. É um espectro de doenças que vai desde a esteatose (infiltração de gordura no fígado) até a esteatohepatite. NAFLD é agora reconhecida como uma das causas mais comuns de doença hepática crônica em jovens do mundo desenvolvido. (ANDERSON et al., 2015)

A prevalência de NAFLD em adultos e crianças na população em geral é incerta e difícil de avaliar com precisão. O "padrão-ouro" para diagnosticar NAFLD e sua gravidade é a biópsia hepática, mas isso não é viável nem ético para uso em populações saudáveis. Consequentemente, a prevalência da população é geralmente estimada por biomarcadores séricos de NAFLD, as enzimas hepáticas – Alanina Aminotransferase (ALT) e Aspartato Aminotransferase (AST) e/ou evidência de gordura hepática em Ultrassonografia (USG) (ANDERSON et al., 2015). Na abordagem diagnóstica da doença hepática gordurosa, os primeiros achados geralmente são de aumento dos níveis de aminotransferase, embora a sensibilidade da ALT no soro seja baixa (ENGELMANN et al., 2014). USG é a modalidade de imagem mais utilizada, pois é relativamente barata e, quando comparada à biópsia hepática, possui boa sensibilidade estimada (85%) e especificidade (94%) para diagnosticar esteatose de moderada a grave (ANDERSON et al., 2015)

Em sua revisão sistemática, em crianças e adolescentes com idade entre um e 19 anos, Anderson *et al.* (2015) demonstraram maior prevalência de NAFLD em estudos em populações obesas clínicas (34,2%) do que em estudos populacionais em geral (7,6%). Observaram ainda uma forte evidência de que a prevalência aumenta gradativamente com o grau de obesidade e maior IMC.

2.9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Excesso de peso e adiposidade são conceitos distintos, não necessariamente ocorrendo ao mesmo tempo (GORDON; SIEGEL, 2018). Adiposidade é definida como excesso de gordura corporal, estando assim relacionada às consequências metabólicas e aumento do risco cardiovascular nesses indivíduos (IBRAHIM, 2009). Além disso, a distribuição de gordura corporal no organismo leva a fenótipos de adiposidade diferentes, com suas consequências metabólicas e patológicas.

Os dois principais fenótipos de adiposidade podem ser divididos em periférica, com menor morbimortalidade, e adiposidade central, representada pela deposição de gordura subcutânea e visceral. A deposição de gordura intra-abdominal, visceral, leva à adiposidade visceral, com consequente inflamação e liberação de mediadores hormonais e inflamatórios, o que está relacionado ao aumento do risco cardiovascular ao longo da vida (IBRAHIM, 2009).

Além disso, o conceito original do tecido adiposo como mero depósito de gordura e a ideia de que a etiologia da obesidade e adiposidade está apenas no balanço calórico positivo, com ingesta calórica maior que o gasto energético, estão ultrapassados (BLÜHER, 2010). O tecido adiposo é atualmente um órgão endócrino e parácrino, com diversas funções no organismo, inclusive inflamatória e hormonal, estando interligado com uma rede complexa de homeostase da energia corporal, comandada pelo Sistema Nervoso Central, no papel do hipotálamo (KERSHAW; FLIER, 2004).

Dessa forma, atualmente diversas etiologias vêm sendo estudadas para explicar a adipogênese e alterações metabólicas no organismo humano. Agravamento cerebral, com lesão da região hipotalâmica, pode levar à ruptura dessa rede e ao desequilíbrio da homeostase corporal, com consequente ganho de peso, adiposidade e alterações metabólicas associadas (AHMET *et al.*, 2006; SIVIERO-MIACHON;

SPINOLA-CASTRO; GUERRA-JUNIOR, 2009; WANG et al., 2017). A RCIU, principalmente se relacionada a *catch-up growth* nos primeiros momentos de vida, está relacionada ao *programming* metabólico com conseqüente obesidade, adiposidade, diabetes, dislipidemias, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares (BUSSO et al., 2014; CRUMP; SUNDQUIST; SUNDQUIST, 2011; FUKUOKA; KUBOTA, 2018; KOPEC; SHE, 2017). E, por fim, recentemente surgiu o conceito da origem infecciosa da obesidade, com diversos patógenos estando relacionados à infecção do tecido adiposo com conseqüente adipogênese e alterações metabólicas em animais e humanos. (AIELLO; CHIU; FRASCA, 2017; BEIGIER-BOMPADRE et al., 2017; DHURANDHAR et al., 2002) (DAMOUCHE et al., 2015; LIN et al., 2013).

A Síndrome da Zika Congênita é uma nova doença infecciosa causada por infecção do vírus no feto durante a gestação (MIRANDA-FILHO et al., 2016). A microcefalia, primeiro fenótipo descrito, é causada por agravo cerebral difuso e grave, com acentuado comprometimento neurológico dos recém-nascidos acometidos (ARAGÃO et al., 2016; SILVA et al., 2016; VODUŠEK et al., 2016), o que poderia levar a lesões hipotalâmicas e alterações no metabolismo energético. As crianças nascidas com SZC sofreram agravo cerebral em períodos precoces da gestação, levando a baixo peso ao nascer e crianças nascidas pequenas para idade gestacional, possivelmente devido à restrição de crescimento intrauterino (RCIU) (CARVALHO-SAUER et al., 2019; PRATA-BARBOSA et al., 2019). Além disso, apresentaram disfagia e desnutrição nos primeiros meses, necessitando de suporte nutricional (LEAL et al., 2017), podendo ter levado a *catch-up growth* e contribuído para adiposidade e desordens metabólicas (MYRIE et al., 2017; ONG et al., 2000). Ademais, alguns estudos têm demonstrado a possibilidade de manutenção do vírus vivo ativo (BRITO et al., 2018) ou em animais infectados (AID et al., 2017), o que poderia sugerir uma origem infecciosa, com ação do vírus no próprio tecido adiposo, levando à adipogênese e alterações metabólicas.

3 MÉTODOS

3.1 DESENHO, PERÍODO E LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi do tipo série de casos, com componente analítico, avaliando aspectos clínicos, ultrassonográficos e metabólicos da adiposidade em pré-escolares com Síndrome da Zika Congênita (SZC).

Foi realizado no período de março a agosto de 2019, no Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), na cidade do Recife (epicentro da primeira grande epidemia de microcefalia em 2015/2016). Esse serviço é referência na região para dificuldades alimentares em crianças com doença neurológica crônica e realiza suporte nutricional. O serviço é multidisciplinar, composto por nutricionistas, fonoaudiólogos, nutrólogos e gastropediatras.

3.2 SUJEITOS DO ESTUDO

A SZC foi definida como microcefalia ao nascimento associada à sorologia positiva para o vírus Zika (na mãe ou no bebê) e/ou alterações de neuroimagem, com sorologias negativas para outras infecções congênicas, segundo o critério adotado pelo Ministério da Saúde do Brasil. Dos 94 pré-escolares registrados no serviço com microcefalia por SZC, 52 compareceram a consultas regulares durante o período do estudo e aceitaram participar da pesquisa, sendo então incluídos para avaliação.

3.3 DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS

As variáveis do estudo foram divididas em:

- **Características sociodemográficas:** idade, sexo, renda *per capita* familiar, cuidador principal e sua escolaridade.
- **Fatores intrauterinos e neonatais:** peso ao nascer, peso para idade gestacional, comprimento para idade gestacional e prematuridade.

- **Gravidade neurológica:** microcefalia grave ao nascimento, classificação da função motora grossa (GMFCS) e disfagia pela avaliação fonoaudiológica.
- **Características da alimentação:** presença de via alternativa de dieta e sua idade de instalação e uso de fórmula industrial exclusiva.
- **Estado nutricional:** escore-z da estatura/idade, peso/idade, IMC/idade e dobra cutânea tricipital, além da relação circunferência abdominal/estatura.
- **Adiposidade visceral por ultrassonografia:** adiposidade visceral total, compartimentos de adiposidade intra-abdominais e esteatose hepática.
- **Alterações metabólicas:** dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL-c baixo, hiperglicemia e sinais de síndrome metabólica.
- **Consumo alimentar:** percentual de inadequação do consumo energético-protéico e percentual de excesso do consumo energético, atual e há um ano.

3.4 OPERACIONALIZAÇÃO

As crianças foram recrutadas no serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas (HC-PE). A busca dos casos foi realizada nos livros de registro dos ambulatórios e os prontuários foram identificados por meio do número de registro. As incluídas no estudo foram avaliadas durante suas consultas periódicas já agendadas, sendo examinadas pela pesquisadora responsável, especialista em Endocrinologia Pediátrica, e por Nutricionista participante da pesquisa. O formulário utilizado para coleta de dados foi preenchido pela pesquisadora (APÊNDICE B), através de entrevista com o responsável pela criança, para avaliação das características sociodemográficas e da alimentação, fatores intrauterinos e neonatais e gravidade neurológica.

Foram avaliados dados antropométricos - peso, estatura, circunferência abdominal e dobra tricipital. Com esses valores foram então calculados o índice de massa corpórea (IMC) e a relação circunferência abdominal/estatura (RCE). O

recordatório alimentar de 24 horas foi realizado pela Nutricionista para avaliar o consumo alimentar (calórico e proteico).

Em sequência, foi realizada coleta de sangue periférico, sem jejum, para análise do perfil metabólico. As crianças foram então encaminhadas para o serviço de radiologia do Hospital das Clínicas (HC-PE) para realização de Ultrassonografia (USG) de abdômen.

3.5 DEFINIÇÃO DE TERMOS E PARÂMETROS

3.5.1 Peso ao nascer

As crianças foram classificadas de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) em baixo peso ao nascer (crianças com menos de 2500g), peso insuficiente (2500g a 2999g) e peso adequado ao nascer (a partir de 3000g).

3.5.2 Peso, Comprimento e Perímetro Cefálico ao nascimento

Foram utilizadas as classificações das curvas para sexo e idade gestacional da OMS-*Intergrowth-21st* (VILLAR et al., 2014):

- Pequeno para idade gestacional (PIG) – peso e/ou comprimento abaixo do percentil 10 pelas curvas para sexo e idade gestacional;
- Adequado para idade gestacional (AIG) - peso e/ou comprimento entre o percentil 10 e o percentil 90 pelas curvas para sexo e idade gestacional;
- Grande para idade gestacional (GIG) - peso e/ou comprimento acima do percentil 90 pelas curvas para sexo e idade gestacional;
- Microcefalia: perímetro cefálico abaixo do Escore-z -2 pelas curvas para sexo e idade gestacional;
- Microcefalia grave: perímetro cefálico abaixo do Escore-z -3 pelas curvas para sexo e idade gestacional;

3.5.3 Prematuridade

Prematuridade foi definida como idade gestacional abaixo de 37 semanas de acordo com os critérios da OMS.

3.5.4 Classificação da função motora grossa (GMFCS)

As crianças foram classificadas em níveis de I a V de acordo com a classificação da função motora grossa (PALISANO et al., 1997):

- Nível I - Sentam-se no chão com as duas mãos livres para manipular os objetos. Os movimentos, sentado e em pé, são realizados sem a assistência de um adulto. Caminham com o método preferido de mobilidade, sem a necessidade de qualquer dispositivo auxiliar.
- Nível II - Sentam-se no chão, mas podem ter dificuldade de equilíbrio quando ambas as mãos estão livres para manipular objetos. Os movimentos para dentro e para fora da posição sentada são realizados sem a assistência de um adulto. As crianças puxam para ficar em uma superfície estável. Engatinham sobre as mãos e joelhos em um padrão recíproco, cruzam segurando nos móveis e andam usando um dispositivo auxiliar de mobilidade como método preferencial.
- Nível III - As crianças mantêm-se no chão sentadas frequentemente "em W" (sentadas entre os quadris e joelhos flexionados e girados internamente) e podem precisar da ajuda de um adulto para assumir a posição sentada. Rastejam de bruços ou engatinham sobre as mãos e joelhos (geralmente sem movimentos recíprocos das pernas) como seus métodos principais de automobildade. Podem puxar para ficar em uma superfície estável e percorrer distâncias curtas. Podem caminhar curtas distâncias em ambientes fechados usando um dispositivo auxiliar de mobilidade e assistência de um adulto para dirigir e virar.
- Nível IV - As crianças sentam-se no chão quando colocadas, mas são incapazes de manter o alinhamento e o equilíbrio sem usar as mãos como apoio. Frequentemente requerem equipamento adaptativo para sentar e ficar em pé. A automobildade para distâncias curtas (dentro de

uma sala) é alcançada rolando, rastejando sobre o estômago ou rastejando sobre as mãos e joelhos sem movimento recíproco das pernas.

- Nível V - As deficiências físicas restringem o controle voluntário do movimento e a capacidade de manter as posturas antigravitacionais da cabeça e do tronco. Todas as áreas da função motora são limitadas. As limitações funcionais para sentar e ficar em pé não são totalmente compensadas pelo uso de equipamentos adaptativos e tecnologia assistiva. Não têm meios de locomoção independente e são transportadas. Algumas crianças alcançam a auto-mobilidade usando uma cadeira de rodas motorizada com extensas adaptações.

3.5.5 Disfagia

A disfagia foi classificada como leve, moderada e grave através de avaliação clínica realizada por fonoaudióloga especializada em crianças com dificuldades alimentares e pertencente à equipe do ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica.

A disfagia orofaríngea foi classificada através do estabelecido no protocolo de avaliação da disfagia pediátrica – PAD-PED (OLIVEIRA et al., 2020), e foi classificada como: ausente - sem anormalidades na deglutição; leve - a presença de pelo menos um sinal que indica trânsito orofaríngeo comprometido, sem sinais sugestivos de aspiração; moderada - trânsito orofaríngeo comprometido, com a presença de pelo menos um sinal sugestivo de aspiração, mas os mecanismos de proteção são preservados, permitindo a liberação das vias aéreas inferiores; grave - trânsito orofaríngeo comprometido, com sinais sugestivos de aspiração e ausência de mecanismos de proteção.

3.5.6 Antropometria

Foi realizada pela pesquisadora responsável durante a consulta de avaliação. Todas as medidas antropométricas foram processadas no programa WHO Anthro Plus versão 1.0.4 e classificadas conforme Escores-z das curvas-padrão da OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2006). Peso e estatura foram

mensurados duas vezes, pelo mesmo pesquisador, e o valor médio das duas medidas foi registrado. As mensurações foram repetidas quando as duas medidas de peso diferiram em mais de 100 g e as de altura em mais de um cm e se utilizou a média das duas medidas mais próximas.

Estatura (cm)

Nas crianças portadoras da SZC, devido às suas limitações físicas, a aferição do comprimento foi realizada com a criança deitada e com o auxílio de régua antropométrica sobre uma superfície plana. Para efetuar a leitura da medida, a criança estava completamente despida e descalça e o procedimento contou com a participação de dois examinadores (OLIVEIRA mmm et al., 2009). Foi mantida essa técnica mesmo nos maiores de dois anos, quando habitualmente se mediria a estatura em pé.

Foram utilizados os critérios da OMS para a definição de baixa estatura, utilizando o Escore-z da estatura/idade, sendo considerada baixa estatura quando Escore-z < -2. (WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2006).

Medidas de peso

Peso

O peso foi aferido com balança do tipo pesa-bebê eletrônica, conforme recomendado na literatura para crianças menores de dois anos de idade, novamente devido às limitações físicas das crianças (OLIVEIRA et al., 2009). O modelo disponível no serviço de Gastroenterologia é da marca *Filizola*, tipo *BPBaby*, com capacidade máxima de 15Kg e divisões de 5g. As crianças estavam despidas e descalças. Nas crianças com mais de 15Kg foi aferida a diferença entre a pesagem da mãe e a pesagem da mãe com a criança no colo em balança

Foram utilizados os critérios da OMS para a definição de baixo peso e excesso de peso, utilizando o Escore-z do peso/idade (WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2006). Baixo peso foi definido como Escore-z < -2. Nesse estudo, o ponto de corte acima do Escore-z +1 foi adotado como excesso de peso, com a finalidade de diagnosticar essa alteração o mais precocemente possível.

Índice de Massa Corporal (IMC)

O índice de massa corporal (IMC) para idade expressa a relação entre o peso da criança e o quadrado da estatura (OLIVEIRA et al., 2009). Foi obtido a partir do cálculo da razão matemática entre eles.

Foram utilizados os critérios da OMS para a definição de magreza e excesso de peso, utilizando o Escore-z do IMC/idade (WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2006). Magreza foi definida como Escore-z < -2. Novamente, o ponto de corte acima do Escore-z +1 foi adotado como excesso de peso, com a finalidade de diagnosticar essa alteração o mais precocemente possível.

Medidas de adiposidade

Dobra cutânea tricipital (mm)

No ponto médio entre o acrômio e o olecrano, separou-se levemente a dobra cutânea (pele mais gordura subcutânea), desprendendo-a do tecido muscular, e aplicou-se o calibrador, formando um ângulo reto. O braço estava relaxado e solto ao lado do corpo (OLIVEIRA et al., 2009). Essa medida foi realizada com auxílio de adipômetro da marca Cescorf. Foram realizadas 03 aferições consecutivas, com anotação da média entre as três medidas.

Foi medida a dobra cutânea tricipital, por ter sido avaliada como melhor marcador de adiposidade em crianças com padrão de agravo cerebral (ROMANO et al., 2017). As crianças foram classificadas com adiposidade quando estiveram acima do Escore-z +1 nas tabelas e gráficos disponibilizados pela OMS para crianças de três meses a cinco anos de idade, estratificadas por sexo e idade (WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2006).

Adiposidade central - Relação circunferência abdominal/estatura (RCE)

A circunferência abdominal foi obtida com uma fita métrica inelástica milimetrada. Foi medida na linha da cicatriz umbilical.

A relação foi calculada através da divisão da circunferência abdominal em centímetros e da estatura na mesma unidade de medida.

Foi utilizado o valor da relação $\geq 0,5$ como indicador de adiposidade central, conforme já documentado para adultos e inferido em alguns estudos para crianças (MCCARTHY; ASHWELL, 2006).

Adiposidade visceral

Adiposidade visceral foi avaliada através de ultrassonografia (USG) de abdômen e parede abdominal, utilizando a técnica adaptada de Hirooka e cols. (2005). Todos os exames ultrassonográficos foram realizados por um mesmo radiologista, participante da pesquisa, capacitado em ultrassonografia de crianças, utilizando o aparelho GE Logiq 7 (GE Medical Systems Waukesha, WI, USA), com transdutores convexos de frequência de 3,5-5,0MHz e transdutores lineares de frequência 8,0-12,0MHz.

As medições ultrassonográficas foram feitas em posição supina e realizadas no final da expiração normal. Os parâmetros medidos foram: a distância entre a superfície interna do músculo abdominal e a parede posterior da aorta ao nível do umbigo; a distância entre a superfície interna do músculo abdominal e a veia esplênica; e a espessura da camada de gordura na parede renal posterior direita no espaço perinefrético posterior direito. Com estas medidas foi calculada a adiposidade visceral total através de fórmula matemática já validada - $9.008 + (1.191 \times \text{esplenic AV}) + (0.987 \times \text{aorta AV}) + (3.644 \times \text{perinefrético AV})$ (HIROOKA et al., 2005; SANKAR et al., 2012); além da presença de esteatose hepática neste mesmo exame (SABIR et al., 2001). Adiposidade visceral foi considerada com valores acima de 100 cm², conforme ponto de corte já estabelecido para adultos (HIROOKA et al., 2005), cujo valor foi o mesmo encontrado na mediana do próprio grupo avaliado nesse estudo. Esteatose hepática foi identificada como aumento da ecogenicidade do parênquima hepático quando comparado com o parênquima renal direito, sendo considerado também um dos parâmetros de avaliação para adiposidade visceral (SABIR et al., 2001).

Foram ainda avaliados os seguintes compartimentos de gordura abdominal: mesentérico, pré-peritoneal e subcutâneo, além da relação entre os dois últimos, medidas já utilizadas para adiposidade visceral na infância (ALVES et al., 2010a, 2010b; BREI et al., 2015; SEMIZ; ÖZGÖREN; SABIR, 2007).

As distâncias e espessura dessas medidas foram aferidas conforme os seguintes parâmetros:

- Compartimento adiposo visceral mesentérico: medida do depósito adiposo (mm) caracterizado por imagem transversal ao nível das cristas ilíacas, medida pela distância entre a superfície interna do músculo abdominal e a parede anterior da aorta na altura do umbigo;
- Compartimento adiposo visceral pré-peritoneal: medida do depósito adiposo (mm) entre a fáscia de scarpa e a face anterior do fígado;
- Compartimento adiposo abdominal subcutâneo: medida do depósito adiposo (mm) por imagem sagital retirada ao nível do xifoide e imagem sagital retirada na altura do umbigo até a parede muscular.

3.5.7 Consumo alimentar

Suporte nutricional utilizado

Nos primeiros casos avaliados, meses após o surto, calculou-se as necessidades energéticas utilizando as recomendações para paralisia cerebral, iniciando-se com 60% da DRI (*Dietary reference intake*) (TRUMBO et al. 2002). Durante o seguimento foi observado elevado ganho de peso em muitas crianças, desta forma a quota calórica foi mantida ou reduzida nas consultas subsequentes. A ingestão e adequação de energia, macro e micronutrientes foram calculadas por nutricionista especialista em gastropediatria, utilizando o software de apoio a Nutrição da Escola Paulista de Medicina (*Nutwin*).

Avaliação do consumo alimentar

O consumo alimentar foi avaliado a partir do Recordatório de 24h aplicado aos pais ou responsáveis, que referiram o consumo alimentar da criança no dia anterior a entrevista. Os alimentos e preparações foram registrados em medidas caseiras e posteriormente convertidos em peso (gramas ou mililitros) utilizando-se como padrão de referência, a Tabela de Medidas Caseiras (MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, ORÇAMENTO E GESTÃO, 2011a).

Em uma subamostra de 28 crianças, foram utilizados dados de consumo calórico-proteico registrados há 01 ano em banco de dados de coleta realizada com os mesmos pacientes, o qual fazia parte da pesquisa de dissertação da aluna Geórgia Lima de Paula, intitulado “Motilidade Gástrica, Intolerância à Dieta e Estado Nutricional em Pré-escolares com Microcefalia por Síndrome da Zika Congênita”.

A análise da composição da dieta foi realizada utilizando-se o *software* de apoio a Nutrição da Escola Paulista de Medicina (*Nutwin*). Em virtude da ocorrência de inúmeros produtos de consumo regional, alguns alimentos foram acrescentados ao programa através das informações disponíveis nas Tabelas de Composição de Alimentos (TACO) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011) e nas Tabelas de Composição Nutricional dos Alimentos Consumidos no Brasil do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, POF 2008-2009, 2011 (MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, ORÇAMENTO E GESTÃO, 2011b).

Para estimar a prevalência de inadequação das dietas em relação ao consumo insuficiente de calorias e proteínas, os resultados obtidos foram comparados às ingestões dietéticas de referência DRIs (*Dietary Reference Intakes*) elaboradas para indivíduos saudáveis (TRUMBO et al., 2002).

Com o objetivo de determinar a variação intrapessoal do consumo alimentar foi aplicado mais um recordatório de 24h em 65% das crianças avaliadas, sorteadas aleatoriamente. Estes novos inquéritos foram realizados na segunda consulta com pelo menos quinze dias de intervalo. O ajuste da distribuição da ingestão de calorias, macro e micronutrientes foi realizado com a remoção do efeito da variabilidade intrapessoal e interpessoal, pelo método proposto pelo *Iowa State University* (CARRIQUIRY, 1999; GUENTHER; KOTT; CARRIQUIRY, 1997).

O *guideline* publicado sobre os aspectos nutricionais de crianças com neurodesenvolvimento comprometido recomenda que a estimativa calórica para esse público seja em torno de 60 a 70% das DRIs, pois são crianças com características especiais que reduzem sua necessidade energética. Por outro lado, macro e micronutrientes seguem a recomendação por faixa etária, das crianças neurotípicas (ROMANO et al., 2017). Portanto a recomendação de ingestão calórica foi calculada individualmente pela necessidade de energia estimada (*Estimated Energy Requirement/ EER*) de acordo com as equações de predição de energia mostradas abaixo e posteriormente foi calculado o percentual equivalente a 70% da

recomendação para caloria, onde NE= necessidade de energia e NAF=nível de atividade física (TRUMBO et al., 2002).

Ambos os sexos de 13-35 meses

$$NE = (89 \times \text{peso da criança [kg]} - 100) + 20 \text{ (kcal para deposição energética)}$$

Meninos 3 a 8 anos – eutróficos

$$NE = 88,5 - 61,9 \times \text{idade} + NAF \times (26,7 \times \text{peso(Kg)} + 903 \times \text{altura (m)} + 20 \text{ Kcal}$$

Meninas 3 a 8 anos – eutróficas

$$NE = 135,3 - 30,8 \times \text{idade} + NAF \times (10 \times \text{peso (Kg)} + 934 \times \text{altura (m)} + 20 \text{ Kcal}$$

Meninos 3 a 18 anos – com sobrepeso ou obesidade

$$NE = 114 - (50,9 \times \text{idade}) + NAF \times (19,5 \times \text{peso (Kg)} + 1161,4 \times \text{altura (m)})$$

Meninas 3 a 18 anos – com sobrepeso ou obesidade

$$NE = 389 - (41,2 \times \text{idade}) + NAF \times (15,0 \times \text{peso (Kg)} + 701,6 \times \text{altura (m)})$$

Para o cálculo da EER são definidos quatro níveis de atividade física para meninos e meninas de 3 a 8 anos. Devido à menor mobilidade das crianças com microcefalia, todas foram classificadas como NAF1.

Quadro 1 - Níveis de atividade física para meninos e meninas de 3 a 8 anos, segundo a EER:

NAF 1 = 1,00 (sedentário)	NAF 3 = 1,31 (ativo)
NAF 2 = 1,16 (pouco ativo)	NAF 4 = 1,56 (muito ativo)

De forma similar, a EAR para proteínas também foi definida individualmente de acordo com a idade e o peso de cada criança.

1 a 3 anos - EAR = 0,87g de proteína x Peso (kg)

Depois do cálculo individual foi obtido um valor médio de 70% do EER (calorias) e de EAR (proteína) para a faixa etária avaliada.

A prevalência de inadequação da ingestão correspondeu à proporção de indivíduos cujo consumo estivesse abaixo da necessidade de energia estimada (*Estimated Energy Requirement/ EER*) e da necessidade média estimada (*Estimated Average Requirement/ EAR*) para proteínas (TRUMBO et al., 2002).

A frequência de excesso calórico correspondeu à proporção de crianças que tivesse consumo acima de 70% da recomendação de energia estimada (*Estimated Energy Requirement –EER*) + 01 desvio padrão (TRUMBO et al., 2002) . O excesso calórico foi avaliado segundo a condição nutricional da criança pelo índice IMC/idade, sendo considerados dois grupos, com e sem excesso de peso.

3.5.8 Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais foram todos realizados através de coleta de sangue periférico, sem jejum, pela enfermagem do próprio serviço, com os cuidados necessários e através de técnicas já estabelecidas.

Os métodos de avaliação de cada exame, assim como seus pontos de corte, seguem discriminados no quadro abaixo:

MÉTODO		VALOR DE REFERÊNCIA
Colesterol total	Enzimático colorimétrico	Menor de 20 anos: Com ou sem jejum de 12 horas: Desejável: menor que 170 mg/dl.
Colesterol LDL	Enzimático colorimétrico	Menores de 20 anos: Com ou sem jejum de 12 horas: Desejável: menor que 110 mg/dl.
Colesterol HDL	Enzimático colorimétrico	Menor de 20 anos: Com ou sem jejum de 12 horas: Desejável: maior que 45 mg/dl.
Triglicerídeos	Enzimático colorimétrico	De 0 a 9 anos Com jejum de 12 horas: Desejável: menor que 75 mg/dl. Sem jejum de 12 horas: Desejável: menor que 85 mg/dl.

Hemoglobina glicada	Cromatografia em Coluna de troca iônica em sistema de HPLC	Risco de desenvolvimento de Diabetes mellitus: < 5,7% - baixo risco de diabetes 5,7 - 6,4% - risco aumentado para diabetes > ou = 6,5% - consistente com diabetes
---------------------	--	--

Dislipidemia

Dislipidemia é definida como qualquer alteração de lipoproteínas. Os valores foram definidos de acordo com os pontos de corte da Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2017. (FALUDI et al., 2017)

As dislipidemias podem ser classificadas de acordo com a fração lipídica alterada em:

- **Hipercolesterolemia isolada:** aumento isolado do LDL-c (LDL-c \geq 110 mg/dl);
- **Hipertrigliceridemia isolada:** aumento isolado dos triglicérides (TG \geq 85 mg/dl sem jejum em crianças entre 0 e 9 anos de idade);
- **Hiperlipidemia mista:** aumento do LDL-c e dos triglicérides;
- **HDL-c baixo:** redução do HDL-c \leq 45 mg/dl, isolada ou em associação ao aumento de LDL-c ou de TG.

Hiperglicemia

Hiperglicemia foi definida como Hemoglobina glicada \geq 5,7 de acordo com os critérios do ISPAD 2018 (MAYER-DAVIS EJ, KAHKOSKA AR, JEFFERIES C, 2018).

Sinais Precoces de Síndrome Metabólica

Definiu-se sinais precoces de síndrome metabólica como aumento da RCE associado a dois ou mais dos seguintes critérios: hipertrigliceridemia ou HDL-c baixo ou hiperglicemia pelo valor da hemoglobina glicada, adaptado dos critérios para diagnóstico de síndrome metabólica para crianças entre 2 e 10 anos do IDEFICS 2014 (AHRENS et al., 2014).

3.6 PROCESSAMENTO DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados da pesquisa foram coletados em formulários, com perguntas fechadas e pré-codificadas, digitados em dupla entrada e checados pelo *software validate* do pacote EPI-INFO versão 3.5.4. Foram analisados no mesmo programa e no *software* SPSS versão 20.0.

As variáveis contínuas foram apresentadas em médias e desvio padrão, pois demonstraram distribuição normal pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*, e comparadas pelo *Teste t de Student*. As variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste do *Qui-quadrado* ou o *Teste Exato de Fisher*, quando indicado, e foram descritas em porcentagem.

Para a análise de correlação das variáveis foi utilizado o teste de *Pearson* quando havia distribuição normal ou o teste não paramétrico de *Spearman* se indicado.

Para todas as situações foram considerados $p < 0,05$ como estatisticamente significante e de 0,10 a 0,05 como significância limítrofe.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

Os responsáveis pelas crianças participantes foram esclarecidos sobre o objetivo do estudo, procedimentos, relevância, riscos e benefícios e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE C), conforme a resolução 466/12 da Comissão Nacional de Ética em pesquisa do Ministério da Saúde para participação no estudo.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco sob o número 3.119.128 (ANEXO A), em 23 de janeiro de 2019, e cumpriu as normas da resolução 466/12 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2013), CAAE número 80556017.9.0000.5208.

3.8 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS

Pela característica de série de casos do estudo, não houve possibilidade de estabelecer possíveis associações causais entre o excesso de peso, adiposidade e alterações metabólicas. Contudo, a análise dos resultados e sua avaliação puderam gerar hipóteses para a elaboração de pesquisas analíticas sobre o tema no futuro.

Crianças desnutridas no início da vida precisaram de aumento do consumo calórico-proteico para recuperação nutricional. Entretanto, em sua maior parte, evoluíram com ganho de peso acelerado e recuperação nutricional rápida (*catch-up growth*). Dessa forma, como todas as medidas foram realizadas em um mesmo período de tempo, não foi possível avaliar se a adiposidade e alterações metabólicas nessas crianças estavam relacionadas ao ganho de peso excessivo, excesso do consumo calórico-proteico ou se ocorreu como consequência da restrição do crescimento intrauterino, associado à desnutrição e *catch-up growth*.

Além disso, tratou-se de uma amostra de conveniência, em serviço de referência, não necessariamente traduzindo a realidade da maioria dos pacientes acometidos pela SZC.

A ausência de um grupo controle para melhor análise comparativa dos dados encontrados também foi um fator limitante. O grupo controle avaliado no estudo que embasou essa dissertação foi pequeno e não permitiu a realização adequada das comparações, não sendo, portanto, utilizado para estes fins.

A coleta de dados retrospectivos deixou o estudo sujeito a viés de informação, em especial o viés de memória. Grande parte da informação obtida depende da percepção e da capacidade de recordar do informante. Os acompanhantes de pacientes com sintomas e/ou já em tratamento tendem a recordar mais de eventos pregressos relacionados ao quadro que os assintomáticos ou com quadro leve. Nesse sentido, o fato de serem pacientes de serviços de referência tende a minimizar o viés, já que a maioria tem algum dos sintomas ou sinais investigados e esses dados tendem a ser regularmente questionados e registrados nas várias consultas a que são submetidos.

O viés de informação relacionado ao pesquisador, especialmente no que tange às aferições clínicas, tende a ser minimizado pelo fato de serem sempre os mesmos examinadores, que receberam treinamento adequado no modo de coletar a

informação e na realização das mensurações. As medidas antropométricas foram realizadas em duplicata, com o registro do valor médio calculado entre as duas e quando houve uma diferença significativa entre elas, foi realizada ainda nova mensuração.

4 RESULTADOS

Características da amostra

Foram avaliadas 52 crianças, com idade entre dois e quatro anos, com média de 41,6 (desvio padrão=3,55) meses, e 57,7% (30/52) eram do sexo masculino. Destas, 45 coletaram sangue e 46 realizaram ultrassonografia. A Tabela 1 demonstra as características sociodemográficas, os fatores intrauterinos e neonatais, a gravidade neurológica e as características da alimentação dessas crianças. A maior parte, 88,5% (46/52), pertencia a famílias com renda *per capita* mensal menor que um salário mínimo. Mais da metade (76,4%) tinha peso insuficiente (2.500-2.999g) ou baixo peso (<2.500g) ao nascimento. 55,6% (25/52) foram classificadas como pequenas para idade gestacional (PIG) pelo comprimento. Mais da metade, 68,8% (33/52), apresentaram microcefalia grave ao nascimento. Todas tinham disfagia, com 67,3% (35/52) de moderada a grave. Vinte e oito crianças (53,8%) utilizavam via alternativa de alimentação no momento do estudo.

Frequência de adiposidade e desordens metabólicas

A Tabela 2 apresenta o estado nutricional e a frequência de adiposidade visceral. À antropometria, 32,7% (17/52) tinham baixa estatura, 34,6% (18/52), magreza e 21,2% (11/52), excesso de peso (IMC/idade).

Adiposidade pela dobra cutânea tricipital ocorreu em 32% das crianças (16/52), adiposidade central (RCE), em 48,1% (25/52) e adiposidade visceral (USG), em 50% (18/36), com esteatose hepática em 8,7% (4/46).

A Figura 1 mostra a frequência das desordens metabólicas. Dislipidemia foi encontrada em 93,3% (42/45) das crianças, sendo 66,7% (30/45) hipertrigliceridemia e 64,4% (29/45) HDL-c baixo. Sinais precoces de síndrome metabólica foram encontrados em 25% (12/45) das crianças.

A Tabela 3 apresenta a associação entre adiposidade visceral e alterações metabólicas com o estado nutricional avaliado pelo Escore-z do IMC/idade. Dislipidemia esteve presente em todas as crianças eutróficas e com excesso de peso e em 80% (12/15) daquelas com magreza ($p=0,04$). A hipertrigliceridemia foi mais frequente em crianças eutróficas (86,4% - 19/22) e com excesso de peso (62,5% -

5/8), mas ainda assim esteve presente em 40% (6/15) das crianças com magreza ($p=0,01$).

A Tabela 4 apresenta a associação entre adiposidade visceral e alterações metabólicas com a presença de adiposidade central avaliada pela RCE. Adiposidade central esteve associada a hipertrigliceridemia ($p=0,03$) e sinais precoces de síndrome metabólica ($p<0,001$). Porém, mesmo as crianças sem adiposidade central, 87% (20/23) tinham dislipidemia, sendo 52,2% (12/23) com hipertrigliceridemia e 73,9% (17/23) com HDL-c baixo.

Adiposidade visceral por Ultrassonografia

Adiposidade visceral total não esteve associada ao excesso de peso por IMC (28,6%), estando inclusive mais frequente em crianças eutróficas (70,6%) (Tabela 3). Do mesmo modo, não esteve associada com adiposidade central (RCE) (Tabela 4).

A Tabela 5 mostra a correlação entre a medida de adiposidade central (valor bruto da relação circunferência abdominal / estatura) com as medidas ultrassonográficas da adiposidade e dos compartimentos intra-abdominais de gordura. Foi encontrada correlação positiva significativa da RCE com todas as medidas individuais de depósitos, exceto duas: a distância entre a superfície interna do músculo abdominal e a veia esplênica e a espessura da camada de gordura na parede renal posterior direita (ambas usadas para cálculo da adiposidade visceral total pela fórmula de Hirooka).

Consumo

A Tabela 6 apresenta o percentual de inadequação do consumo energético-proteico atual e avaliado há um ano. Um quarto das crianças do sexo masculino e 17% do sexo feminino tinham inadequação do consumo energético atual e há um ano. Enquanto a inadequação do consumo proteico aconteceu em menos de 1% tanto nas meninas quanto nos meninos, na análise do consumo atual e há um ano.

A Tabela 7 apresenta o percentual de excesso de calorias, estratificado pelo excesso de peso. No sexo masculino, 60,9% das crianças sem excesso de peso apresentavam excesso do consumo calórico, enquanto naquelas com excesso de peso foi observado apenas 14,3% de excesso calórico. . No sexo feminino, da mesma

forma, 55,6% das crianças sem excesso de peso apresentavam excesso do consumo, enquanto apenas 25,0% das com excesso de peso tinham excesso calórico

A Tabela 8 demonstra a correlação do consumo energético-proteico com a adiposidade visceral (USG), adiposidade periférica (dobra cutânea), adiposidade central (circunferência abdominal), excesso de peso (IMC) e alterações metabólicas. Não foi encontrada correlação positiva do consumo energético-proteico com o excesso de peso e nenhuma outra variável, a não ser com a hemoglobina glicada no consumo energético-proteico há 01 ano.

Tabela 1 – Características de 52 pré-escolares com microcefalia por Síndrome da Zika Congênita (SZC) em Recife, Nordeste do Brasil, 2019.

VARIÁVEIS	n = 52
<i>Características Sociodemográficas</i>	
Idade em meses em média (DP) ¹	41,6 (3,55)
Sexo	
Masculino n (%)	30 (57,7%)
Renda <i>per capita</i> familiar n (%)	
< 01 salário mínimo	46 (88,5%)
≥ 01 salário mínimo	6 (11,5%)
Cuidador principal n (%)	
Mãe	49 (94,2%)
Outros	3 (5,8%)
Escolaridade do cuidador em anos em média (DP) ¹	11,04 (3,02)
<i>Fatores Intrauterinos e Neonatais</i>	
Peso ao nascer em gramas n (%)	
< 2.500g	17 (33,3%)
2.500 – 2.999g	22 (43,1%)
≥ 3.000g	12 (25,5%)
Peso para a idade gestacional n (%)	
PIG ²	11 (21,6%)
AIG ³	40 (78,4%)
Comprimento para Idade Gestacional n (%)	
PIG ²	25 (55,6%)
AIG ³	20 (44,4%)
Prematuridade (< 37 semanas) n (%)	
SIM	7 (13,7%)
NÃO	44 (86,3%)
<i>Gravidade Neurológica</i>	
Microcefalia grave ao nascimento	
SIM	33 (68,8%)
NÃO	15 (31,2%)
GMFCS ⁴ n (%)	
Nível 4	11 (21,2%)
Nível 5	41 (78,8%)
Disfagia pela avaliação fonoaudióloga n (%)	
Leve	17 (32,7%)
Moderada	9 (17,3%)
Grave	26 (50%)
<i>Características da Alimentação</i>	
Via alternativa de dieta n (%)	
Presença	28 (53,8%)
Idade de início da via alternativa	
0 – 11 meses	8 (28,6%)
12 – 24 meses	10 (35,7%)
> 24 meses	10 (35,7%)
Fórmula exclusiva n (%)	
Sim	26 (50%)

1 Desvio padrão

2 Pequeno para idade gestacional de acordo com os critérios da OMS-*Intergrowth-21st*3 Adequado para idade gestacional de acordo com os critérios da OMS-*Intergrowth-21st*

4 Sistema de Classificação da Função Motora Grossa

Tabela 2 – Estado nutricional e adiposidade visceral de 52 pré-escolares com microcefalia por Síndrome da Zika Congênita (SZC) em Recife, Nordeste do Brasil, 2019.

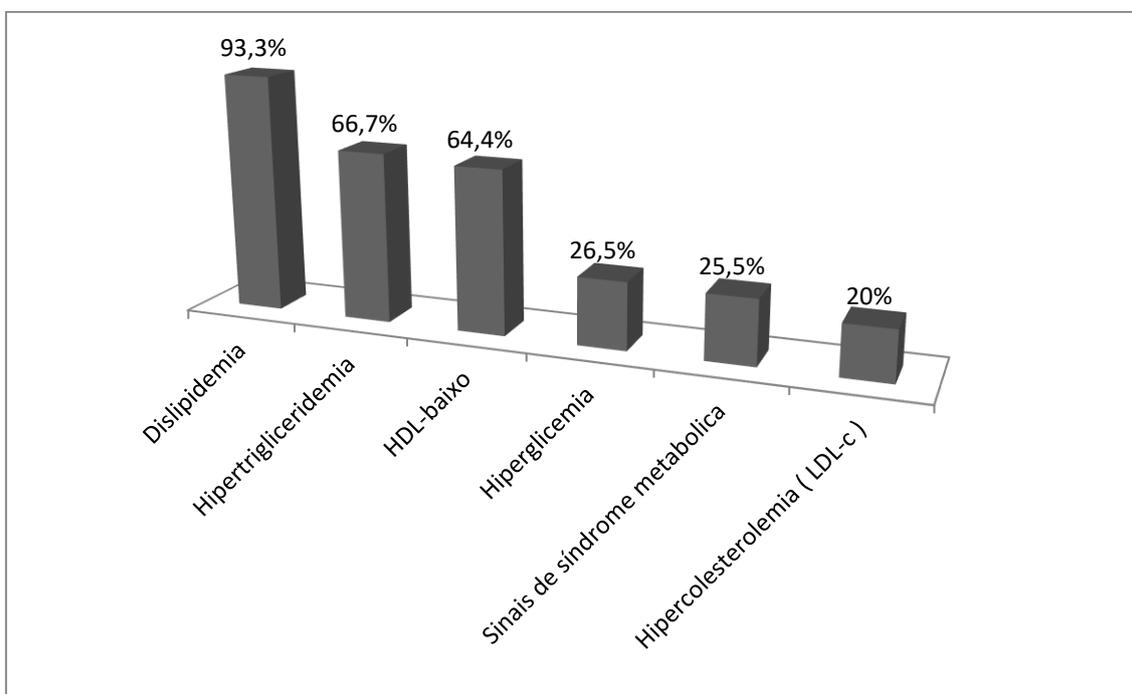
VARIÁVEIS	(n=52)
<i>Estado Nutricional</i>	
Escore-z Estatura por idade ¹	
Baixa estatura (< Escore-z -2)	17 (32,7%)
Estatura adequada (≥ Escore-z -2)	35 (67,3%)
Escore-z Peso por idade ¹	
Baixo peso (< Escore-z -2)	17 (32,7%)
Peso adequado (≥ Escore-z -2 e ≤ -1)	33 (63,5%)
Excesso de peso (> Escore-z +1)	2 (3,8%)
Escore-z IMC por idade ¹	
Magreza (< Escore-z -2)	18 (34,6%)
Eutrofia (≥ Escore-z -2 e ≤ +1)	23 (44,2%)
Excesso de peso (> Escore-z +1)	11 (21,2%)
Dobra Cutânea Tricipital ¹	
Desnutrição (< Escore-z -2)	15 (30%)
Eutrofia (≥ Escore-z -2 e ≤ -1)	19 (38%)
Adiposidade (> Escore-z +1)	16 (32%)
RCE ²	
Sem adiposidade central (< 0,5)	27 (51,9%)
Com adiposidade central (≥ 0,5)	25 (48,1%)
<i>Adiposidade visceral</i>	
Adiposidade visceral total ³ (USG) n=36	
≥ 100 cm ²	18 (50,0%)
< 100 cm ²	18 (50,0%)
Esteatose hepática n=46	
Presente	4 (8,7%)
Ausente	42 (91,3%)

1 Escore-z pelas curvas para sexo e idade da OMS 2006

2 Relação circunferência abdominal/estatura.

3 Adiposidade visceral total calculada pelo método de Hirooka, 2005

Figura 1 - Frequência de alterações metabólicas em 52 pré-escolares com microcefalia por Síndrome da Zika Congênita (SZC) em Recife, Nordeste do Brasil, 2019.



- 1 Dislipidemia definida como qualquer alteração de lipoproteínas, de acordo com os valores da Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2017
- 2 Hipertrigliceridemia definida como aumento isolado dos triglicérides, de acordo com os valores da Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2017 ($TG \geq 85$ mg/dl sem jejum em crianças entre 0 e 9 anos de idade)
- 3 HDL-c baixo = ≤ 45 mg/dl
- 4 Hiperglicemia = Hemoglobina glicada entre 5,7 e 6,4
- 5 Sinais de síndrome metabólica definidos como aumento da relação circunferência abdominal / estatura associado a dois ou mais dos seguintes critérios: Hipertrigliceridemia ou HDL-c baixo ou Hiperglicemia, adaptados dos critérios do IDEFICS 2014 para crianças de 2 a 10 anos
- 6 Hipercolesterolemia definida como aumento isolado do LDL-c, de acordo com os valores da Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2017 ($LDL-c \geq 110$ mg/dl)

Tabela 3 - Adiposidade visceral e alterações metabólicas de acordo com a classificação nutricional por IMC¹ em 52 pré-escolares com microcefalia por Síndrome da Zika Congênita (SZC) em Recife, Nordeste do Brasil, 2019.

VARIÁVEIS	Total n=52	Magreza (Z < -2) n=18	Eutrofia (Z ≥ -2 e ≤ +1) n=23	Excesso de peso (Z > +1) n=11	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Adiposidade visceral total ² n=36					
≥ 100 cm ²	18 (50,0%)	4 (33,3%)	12 (70,6%)	2 (28,6%)	0,06
< 100 cm ²	18 (50,0%)	8 (66,7%)	5 (29,4%)	5 (71,4%)	
Esteatose hepática n=46					
Presente	4 (8,7%)	1 (7,1%)	2 (9,1%)	1 (10,0%)	0,97
Ausente	42 (91,3%)	13 (92,9%)	20 (90,9%)	9 (90,0%)	
Dislipidemia ³ n=45					
Presente	42 (93,3%)	12 (80,0%)	22 (100%)	8 (100%)	0,04
Ausente	3 (6,7%)	3 (20,0%)	0 (-)	0 (-)	
Hipertrigliceridemia ⁴ n=45					
Presente	30 (66,7%)	6 (40,0%)	19 (86,4%)	5 (62,5%)	0,01
Ausente	15 (33,3%)	9 (60,0%)	3 (13,6%)	3 (37,5%)	
Hipercolesterolemia ⁵ n=45					
Presente	9 (20%)	3 (20,0%)	5 (22,7%)	1 (12,5%)	0,82
Ausente	36 (80%)	12 (80,0%)	17 (77,3%)	7 (87,5%)	
HDL baixo ⁶ n=45					
Presente	29 (64,4%)	10 (66,7%)	15 (68,2%)	4 (50,0%)	0,64
Ausente	16 (35,6%)	5 (33,3%)	7 (31,8%)	4 (50,0%)	
Hiperglicemia ⁷ n=34					
Presente	9 (26,5%)	4 (36,4%)	5 (25,0%)	0 (-)	0,44
Ausente	25 (73,5%)	7 (63,6%)	15 (75,0%)	3 (100%)	
Síndrome metabólica ⁸ n=47					
Presente	12 (25,5%)	1 (6,3%)	8 (36,4%)	3 (33,3%)	0,09
Ausente	35 (74,5%)	15 (93,8%)	14 (63,6%)	6 (66,7%)	

1 Índice de massa corpórea

2 Adiposidade visceral total calculada pelo método de Hirooka, 2005

3 Dislipidemia definida como qualquer alteração de lipoproteínas, de acordo com os valores da Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2017

4 Hipertrigliceridemia definida como aumento isolado dos triglicérides, de acordo com os valores da Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2017 (TG ≥ 85 mg/dl sem jejum em crianças entre 0 e 9 anos de idade)

5 Hipercolesterolemia definida como aumento isolado do LDL-c, de acordo com os valores da Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2017 (LDL-c ≥ 110 mg/dl)

6 HDL-c ≤ 45 mg/dl

7 Hiperglicemia definida com Hemoglobina glicada entre 5,7 e 6,4, de acordo com os critérios do ISPAD 2018

8 Sinais de síndrome metabólica definidos como aumento da RCE associado a dois ou mais dos seguintes critérios: Hipertrigliceridemia ou HDL-c baixo ou Pré-diabetes, adaptados dos critérios do IDEFICS 2014 para crianças de 2 a 10 anos

As variáveis foram comparadas por meio do teste do *Qui-quadrado* ou o *Teste Exato de Fisher*, quando indicado.

Tabela 4 - Adiposidade visceral e alterações metabólicas de acordo com adiposidade central (RCE¹) em 52 pré-escolares com microcefalia por Síndrome da Zika Congênita (SZC) em Recife, Nordeste do Brasil, em 2019.

VARIÁVEIS	Total n=52	RCE ¹ ≥ 0,5 n=25	RCE ¹ <0,5 n=27	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Adiposidade visceral total ² n=36				
≥ 100 cm ²	18 (50,0%)	9 (56,3%)	9 (45,0%)	0,51
< 100 cm ²	18 (50,0%)	7 (43,7%)	11 (55,0%)	
Esteatose hepática n=46				
Presente	4 (8,7%)	1 (4,2%)	3 (13,6%)	0,27
Ausente	42 (91,3%)	23 (95,8%)	19 (86,4%)	
Dislipidemia ³ n=45				
Presente	42 (93,3%)	22 (100%)	20 (87%)	0,12
Ausente	3 (6,7%)	0 (-)	3 (13%)	
Hipertrigliceridemia ⁴ n=45				
Presente	30 (66,7%)	18 (81,8%)	12 (52,2%)	0,03
Ausente	15 (33,3%)	4 (18,2%)	11 (47,8%)	
Hipercolesterolemia ⁵ n=45				
Presente	9 (20%)	6 (27,3%)	3 (13%)	0,20
Ausente	36 (80%)	16 (72,7%)	20 (87%)	
HDL baixo ⁶ n=45				
Presente	29 (64,4%)	12 (54,5%)	17 (73,9%)	0,18
Ausente	16 (35,6%)	10 (45,5%)	6 (26,1%)	
Hiperglicemia ⁷ n=34				
Presente	9 (26,5%)	4 (23,5%)	5 (29,4%)	0,50
Ausente	25 (73,5%)	13 (76,5%)	12 (70,6%)	
Sinais de síndrome metabólica ⁸ n=47				
Presente	12 (25,5%)	12 (52,2%)	0 (-)	<0,001
Ausente	35 (74,5%)	11 (47,8%)	24 (100%)	

1 Relação circunferência abdominal / estatura

2 Adiposidade visceral total calculada pelo método de Hirooka, 2005

3 Dislipidemia definida como qualquer alteração de lipoproteínas, de acordo com os valores da Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2017

4 Hipertrigliceridemia definida como aumento isolado dos triglicérides, de acordo com os valores da Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2017 (TG ≥ 85 mg/dl sem jejum em crianças entre 0 e 9 anos de idade)

5 Hipercolesterolemia definida como aumento isolado do LDL-c, de acordo com os valores da Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2017 (LDL-c ≥ 110 mg/dl)

6 HDL-c ≤ 45 mg/dl

7 Hiperglicemia definida com Hemoglobina glicada entre 5,7 e 6,4, de acordo com os critérios do ISPAD 2018

8 Sinais de síndrome metabólica definidos como aumento da RCE associado a dois ou mais dos seguintes critérios: Hipertrigliceridemia ou HDL-c baixo ou Pré-diabetes, adaptados dos critérios do IDEFICS 2014 para crianças de 2 a 10 anos

As variáveis foram comparadas por meio do teste do *Qui-quadrado* ou o *Teste Exato de Fisher*, quando indicado.

Tabela 5 – Correlação entre a relação circunferência abdominal/estatura (RCE) e as medidas ultrassonográficas da adiposidade total e compartimentos de gordura intra-abdominais em 52 pré-escolares com microcefalia por Síndrome da Zika Congênita (SZC) em Recife, Nordeste do Brasil, 2019.

Correlação de Pearson (p)	Total ¹ n=37	Aorta ² n=46	Mesent ³ n=46	Pré-peritoneal ⁴ n=46	Subcut ⁵ n=46	Sub peritoneal ⁶ n=46	Veia esplênica ⁷ n=37	Peri-renal ⁸ n=45
RCE	0,136	0,398	0,351	0,291	0,623	0,446	0,138	0,227
P	(0,42)	(0,006)	(0,017)	(0,05)	(<0,001)	(0,002)	(0,41)	(0,13)

1 Adiposidade visceral total calculada pelo método de Hirooka 2005

2 Distância entre a superfície interna do músculo abdominal e a parede posterior da aorta ao nível do umbigo

3 Espessura do folheto mesentérico

4 Espessura entre o músculo abdominal e o peritônio

5 Espessura da gordura subcutânea

6 Relação da gordura subcutânea com a pré-peritoneal

7 Distância entre a superfície interna do músculo abdominal e a veia esplênica

8 Espessura da camada de gordura na parede renal posterior direita no espaço perinefrático posterior direito

Tabela 6 – Ingestão diária e percentual de inadequação (%Inadeq) de energia e proteínas de 52 pré-escolares com microcefalia por Síndrome da Zika Congênita (SZC) em Recife, Nordeste do Brasil, 2019.

Nutrientes	Sexo Masculino			Sexo Feminino		
	Recomendado ¹ X±DP	Consumo X±DP	%Inadeq	Recomendado ¹ X±DP	Consumo X±DP	%Inadeq
<i>Consumo energético-proteico atual (n=52)</i>						
Calorias (Kcal)	786±139	879±183	25%	679±128	853±198	17%
Proteína (g)	11,3±2,0	23,9±7,4	0,04%	10,0±2,2	26,7±9,0	0,03%
<i>Consumo energético-proteico há 01 ano (n=28)</i>						
Calorias (Kcal)	786±139	857±189	25%	679±128	1003±220	23%
Proteína (g)	10,2±2,0	22,5±6,4	0,03%	10,4±2,0	33,6±10,0	0,01%

1 *Estimated Energy Requirement* (EER) – calculado através da *Dietary Reference Intakes* (DRI)

Tabela 7 – Ingestão diária e percentual de excesso de energia de 52 pré-escolares com microcefalia por Síndrome da Zika Congênita (SZC) em Recife, Nordeste do Brasil, em 2019.

Nutrientes	Recomendado ¹		Consumo		
	X \pm DP	X+01DP	X \pm DP	%Excesso	
<i>Sexo masculino</i>					
Calorias (Kcal)	Grupo 1 ² n=23	758,52 \pm 78,75	837, 27	918,65 \pm 202,00	60,9%
	Grupo 2 ³ n=7	998,96 \pm 76,18	1075,14	748,14 \pm 294,07	14,3%
<i>Sexo feminino</i>					
Calorias (Kcal)	Grupo 1 ² n=18	726,96 \pm 43,99	770,95	861,17 \pm 253,97	55,6%
	Grupo 2 ³ n=4	900,45 \pm 110,25	1010,70	814,75 \pm 247,90	25,0%

1 *Estimated Energy Requirement* (EER) – calculado através da *Dietary Reference Intakes* (DRI)

2 Crianças sem excesso de peso – Escore-z do IMC/idade $\leq +1$

3 Crianças com excesso de peso – Escore-z do IMC/idade $> +1$

Tabela 8 – Correlação do consumo energético-proteico com excesso de peso pelo IMC¹, adiposidade e alterações metabólicas em 52 pré-escolares com microcefalia por Síndrome da Zika Congênita (SZC) em Recife, Nordeste do Brasil, 2019.

Correlação de Pearson	ADIP ²	DOBRA ³	CA ⁴	IMC/id ⁵	DISLIP ⁶	SINDMET ⁷	TG ⁸	LDL-c ⁹	HDL-c ¹⁰	HbA1c ¹¹
ENERGIA ATUAL	-0,046	-0,209	-0,132	-0,174	-0,274	-0,065	0,169	-0,322*	-0,189	0,213
P	0,788	0,146	0,351	0,216	0,068	0,665	0,268	0,031	0,213	0,226
N	37	50	52	52	45	47	45	45	45	34
ENERGIA HÁ 01 ANO	-0,178	-0,309	-0,325	-0,380*	0,017	0,104	-0,130	-0,064	-0,361	0,768**
P	0,454	0,117	0,092	0,046	0,939	0,627	0,564	0,778	0,098	0,000
N	20	27	28	28	22	24	22	22	22	17
PROTEÍNA ATUAL	-0,307	-0,381**	-0,354*	-0,346*	-0,371*	-0,225	0,052	-0,142	0,016	0,318
P	0,065	0,006	0,10	0,012	0,012	0,129	0,735	0,353	0,915	0,067
N	37	50	52	52	45	47	45	45	45	34
PROTEÍNA HÁ 01 ANO	-0,108	-0,166	-0,229	-0,265	-0,121	0,167	-0,024	-0,157	-0,434*	0,819**
P	0,649	0,408	0,240	0,173	0,593	0,436	0,914	0,486	0,043	0,000
N	20	27	28	28	22	24	22	22	22	17

1 Índice de massa corpórea

2 Adiposidade visceral total por ultrassonografia pelo método de Hirooka

3 Dobra cutânea tricipital

4 Circunferência abdominal

5 Escore-z do IMC/idade pelas curvas da OMS 2006

6 Dislipidemia definida como qualquer alteração de lipoproteínas, de acordo com os valores da Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2017

7 Sinais de síndrome metabólica definidos como aumento da relação circunferência abdominal / estatura associado a dois ou mais dos seguintes critérios: Hipertrigliceridemia ou HDL-c baixo ou Pré-diabetes, adaptados dos critérios do IDEFICS 2014 para crianças de 2 a 10 anos

8 Triglicerídeos

9 LDL colesterol

10 HDL colesterol

11 Hemoglobina glicada

5 DISCUSSÃO

Esta dissertação foi um dos primeiros estudos avaliando o perfil de adiposidade e alterações dos lipídeos e metabolismo glicêmico em crianças com agravo cerebral precoce por infecção congênita viral, tendo como exemplo o vírus da Zika. Com metodologia criteriosa, utilizando tanto medidas antropométricas, quanto ultrassonográficas de adiposidade, além de alterações metabólicas, o estudo demonstrou que metade das crianças antes dos quatro anos de vida tinha adiposidade visceral (inclusive 8,7% já com esteatose hepática) e que a quase totalidade delas (97%) cursava com dislipidemia. Adicionalmente, muitos apresentavam sinais precoces de síndrome metabólica, preenchendo critérios adaptados do IDEFICS 2014 para crianças de 2 a 10 anos de idade (AHRENS et al., 2014). Interessantemente, essas alterações não estavam relacionadas ao excesso de peso e ocorriam mesmo na presença de desnutrição numa grande parcela das crianças. Além disso, a adiposidade e a dislipidemia não estiveram relacionadas ao consumo energético-proteico.

Apesar das taxas de obesidade, dislipidemia e risco cardiovascular estarem cada vez mais elevadas na população pediátrica (BROGAN et al., 2014; EZZATI, 2017; FARIA-NETO et al., 2016; NIEHUES et al., 2014; OGDEN et al., 2014; SAPUNAR et al., 2018; SKINNER; PERRIN; SKELTON, 2016), inclusive na faixa etária pré-escolar (BROGAN et al., 2014), as frequências na SZC foram ainda mais alarmantes. Brogan et al. encontraram uma frequência de 22% (32-147) de hipertrigliceridemia e 22% (34-157) de HDL colesterol baixo em uma população de crianças pré-escolares saudáveis nos Estados Unidos, níveis bem abaixo dos encontrados na população de crianças com SZC

Todas as crianças com relação circunferência abdominal/estatura (RCE) acima de 0,5 tinham alteração de alguma fração lipídica e 52%, sinais precoces de síndrome metabólica; mostrando que a dislipidemia (principalmente a hipertrigliceridemia) e demais alterações metabólicas estiveram mais associadas à adiposidade central do que ao excesso de peso avaliado pelo IMC. No entanto, mesmo as crianças sem adiposidade central apresentavam taxas elevadas (87%) de dislipidemia, com aumento de triglicédeos e HDL colesterol baixo. Esses achados reforçam a teoria de que em muitas situações adiposidade e alterações metabólicas não são explicadas

necessariamente por excesso de peso e aumento da ingesta calórica (JAVED et al., 2014; SMALLEY et al., 1990; TOMIYAMA et al., 2016), inclusive em crianças com paralisia cerebral (DURAN et al., 2018) e sugerem que na SZC, possivelmente, existam outros mecanismos implicados no acúmulo de gordura corporal e no metabolismo alterado de lipídeos.

No contexto da SZC, podem ser levantadas três possíveis explicações para esse fenômeno: modificação da programação metabólica (*programming*) secundária à restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e recuperação nutricional precoce; alterações do metabolismo energético induzidas por lesão no SNC e por fim a possibilidade de indução de adipogênese pelo próprio vírus Zika.

De fato, as crianças com SZC, diferentemente das com paralisia cerebral por hipóxia perinatal, sofrem agravo em períodos muito precoces da gestação, levando à RCIU (PRATA-BARBOSA et al., 2019). Mais da metade das crianças do nosso grupo tiveram baixo comprimento para idade gestacional (PIG) e todas apresentaram disfagia e dificuldades de ingesta precocemente, como já descrito em primeiros relatos da síndrome (LEAL et al., 2017). Por esse motivo, receberam suporte nutricional em períodos precoces da vida, calculado através das recomendações para paralisia cerebral, iniciando-se com 60% das DRIs (*Dietary reference intake*) (TRUMBO et al., 2002), modelo referencial de agravo cerebral utilizado nesse momento.

É possível então que o aporte energético-proteico utilizado não fosse o adequado para essa população, tendo levado a um rápido crescimento pós-natal, contribuindo para o desenvolvimento de adiposidade e sequelas metabólicas (ONG et al., 2000). Estudos clássicos mostrando a relação entre a RCIU e suas consequências pós-natais e na vida adulta foram a base para o desenvolvimento da teoria do DOHaD (Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença) (BARKER et al., 1993; HALES; BARKER, 1992; RAVELLI; STEIN; SUSSER, 1976), que tenta explicar como agravos ocorridos em fases iniciais do desenvolvimento são determinantes de doenças crônicas ao longo da vida (BARKER et al., 2002; LACAGNINA, 2019), levando a programação metabólica para obesidade, adiposidade, dislipidemia e alterações do metabolismo glicêmico (CRUMP; SUNDQUIST; SUNDQUIST, 2011; FUKUOKA; KUBOTA, 2018; KOPEC; SHE, 2017).

Ao mesmo tempo, todas as crianças nesta pesquisa apresentaram microcefalia ao nascimento, sendo mais da metade microcefalia grave. Principal fenótipo da SZC,

a microcefalia ocorre em consequência do grave e difuso agravo cerebral precoce (LAGE et al., 2019; SARNO et al., 2017), por ação e forte neurotropismo do vírus (BELL; FIELD; NARANG, 1971; OEHLER et al., 2014; TANG et al., 2016). Já está documentado, que em outras situações de agravo cerebral, tais como as crianças sobreviventes de tumor cerebral com lesões hipotalâmicas, ocorre também desregulação do metabolismo energético, adipogênese e alterações metabólicas, independentemente do aumento da ingestão calórico-proteica (AHMET et al., 2006; WANG et al., 2017). Na SZC, as lesões do SNC estão associadas a alterações do desenvolvimento cortical, com marcantes calcificações difusas, predominando na junção córtico-subcortical, localizadas no tronco, núcleos da base e região periventricular (ARAGÃO et al., 2016). Foram encontradas calcificações na transição hipotalâmica/tronco cerebral e hipófises de natimortos por SZC (CHIMELLI et al., 2017), além de comprovadas lesões em regiões talâmicas (RIBEIRO et al., 2017). Não sendo, portanto, improvável que ocorra comprometimento da função hipotalâmica em uma parcela dessas crianças, hipótese a ser investigada posteriormente.

Por fim, já está demonstrada a capacidade adipogênica de diversos microorganismos (DHURANDHAR, 2001; SUPLICY; BORNSCHEIN, 2009; TAMBO; ROSHAN; PACE, 2016). Os adenovírus, especialmente o AD-36 (adenovírus humano), tem um papel importante, com infecção diretamente no tecido adiposo levando a hiperplasia e hipertrofia do mesmo, em animais e humanos (AKHERUZZAMAN; HEGDE; DHURANDHAR, 2018; DHURANDHAR et al., 2002; LIN et al., 2013). Do mesmo modo, o vírus humano da imunodeficiência (*Human immunodeficiency virus* – HIV) tem sido implicado em fenômenos indutores de adipogênese. O HIV, recentemente, foi identificado no tecido adiposo de pacientes infectados, transformando esse tecido em reservatório viral, com poder inflamatório, levando a adipogênese e alterações metabólicas (DAMOUCHE et al., 2015).

Uma hipótese a ser levantada e testada é a capacidade do vírus Zika, presente por período prolongado no organismo do bebê, induzir também a adipogênese a semelhança de outros vírus. Alguns autores já demonstraram a manutenção do vírus Zika vivo e ativo em crianças que foram infectadas durante a gestação (BRITO et al., 2018) ou em animais infectados (AID et al., 2017). Desse modo, é viável considerar a própria infecção viral como mais um fator indutor de adiposidade e alterações metabólicas nessas crianças.

A infecção viral como causa da adipogênese ainda é uma área não tão bem elucidada, com muitas lacunas, principalmente em relação à infecção em seres humanos. Estudos em animais são mais consistentes em mostrar a relação de causa e efeito entre a infecção por microorganismos, vírus (AIELLO; CHIU; FRASCA, 2017; DHURANDHAR et al., 2002) ou bactérias (BEIGIER-BOMPADRE et al., 2017), e a adiposidade. Dessa forma, estudos de bancada com animais, que pudessem avaliar a lesão do vírus Zika no tecido adiposo, seriam de grande contribuição para o entendimento dessa associação.

Outro aspecto importante do estudo é o achado da presença da adiposidade independentemente do excesso de peso reforçando o conceito de que outros índices antropométricos, tais como dobras cutâneas e aumento de circunferências, estão mais associados à adiposidade, sequelas metabólicas e risco cardiovascular, do que o excesso de peso (MAFFEIS et al., 2001; MAFFEIS; BANZATO; TALAMINI, 2008). Assim como já consolidado em crianças com paralisia cerebral (RIEKEN et al., 2011; ROMANO et al., 2017) e crianças neurotípicas, (JAVED et al., 2014; TOMIYAMA et al., 2016) o peso, através do índice IMC/idade, não é um bom parâmetro para avaliação da composição corporal e risco metabólico em crianças com SZC. Dessa forma, é importante a avaliação nutricional completa dessas crianças, com utilização de outros métodos de composição corporal independente deste índice..

Na avaliação da adiposidade visceral por ultrassonografia, não encontramos associação entre a medida de adiposidade visceral total calculada pelo método de Hirooka (HIROOKA et al., 2005) e adiposidade central pelo aumento da RCE. Entretanto, foi encontrada correlação significativa da RCE com quase todas as medidas dos compartimentos intra-abdominais isoladamente. Tal achado sugere que o método utilizado, como foi desenvolvido em uma população adulta, apesar de já utilizado em outros estudos para medida de adiposidade visceral em crianças (SANKAR et al., 2012), talvez não seja o mais adequado para análise da adiposidade visceral nesse grupo de crianças, seja pela faixa etária ou pela doença de base. Dessa forma, novos estudos avaliando a medição de adiposidade visceral por ultrassonografia em crianças, nessa faixa etária, contribuiriam para melhor análise da adiposidade visceral e seu risco metabólico associado.

Na avaliação do consumo alimentar não houve um percentual elevado de inadequação energético-proteica, o que demonstra que todas as crianças tinham seus

cálculos de necessidades avaliados individualmente por nutricionista especialista e capacitada na área. A avaliação do excesso do consumo energético demonstrou que as crianças com excesso de peso não apresentavam elevado percentual de excesso calórico, sendo este inclusive maior nas crianças sem excesso de peso, o que pode ser justificado como uma possível tentativa de ajuste calórico nas crianças desnutridas.

Interessantemente, não foi encontrada correlação positiva significativa entre o excesso de consumo energético e o excesso de peso e adiposidade, tendo sido encontrada inclusive correlação inversa em algumas situações, refletindo justamente um possível ajuste calórico na nutrição de crianças desnutridas ou com excesso de peso.

Não houve também correlação entre o excesso de consumo calórico e a maioria das alterações metabólicas, exceto com a hemoglobina glicada. A correlação positiva encontrada do excesso de consumo energético-proteico há um ano com a hemoglobina glicada pode refletir o fato de que as crianças desnutridas precisaram de ajuste inicial para um maior consumo para corrigir sua desnutrição. Dessa forma, poderia a hiperglicemia atual estar associada ao elevado consumo ou ao fato dessas crianças terem sofrido RCIU, com conseqüente desnutrição e rápido crescimento pós-natal, após período de acelerada recuperação nutricional, o que levou a maior risco de alterações metabólicas (BUSSO et al., 2014; CRUMP; SUNDQUIST; SUNDQUIST, 2011; FUKUOKA; KUBOTA, 2018; KOPEC; SHE, 2017). Entretanto, por este ser um estudo tipo série de casos, não pudemos analisar esta relação causa-efeito.

A SZC é uma nova doença infecciosa e ainda há várias lacunas na compreensão de todo espectro de comprometimento das crianças afetadas. Os dados encontrados mostram uma tendência à adiposidade precoce com sequelas metabólicas apresentadas ainda em fases iniciais da infância. Esse foi um dos primeiros estudos a avaliar a associação da SZC com adiposidade e alterações metabólicas, e por ser um estudo inicial, do tipo série de casos, não foi possível estudar a relação causa efeito. Ainda não há dados que permitam uma base teórica conceitual de crianças com SZC, portanto fez-se necessário o uso de modelos semelhantes como as crianças portadoras de paralisia cerebral ou crianças com lesão cerebral por tumor de SNC para tentar melhor entender os mecanismos implicados na fisiopatologia dessa síndrome. Estudar melhor as lesões que ocorrem no SNC em

crianças com SZC, assim como os neurohormônios implicados nesse processo, poderia levar ao entendimento de novos conceitos e explicação de distúrbios neurohormonais e metabólicos nessas crianças.

6 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Crianças com agravo cerebral precoce por SZC apresentam elevadas taxas de adiposidade (central e visceral), dislipidemia (principalmente hipertrigliceridemia e HDL-colesterol baixo) e sinais de síndrome metabólica precocemente, antes dos quatro anos de idade. Essas alterações não mostram apenas associação com excesso de peso e adiposidade central, ocorrendo mesmo na ausência destes.

Diante dos achados, podemos sugerir que a infecção intraútero pelo vírus da Zika está associada à adipogênese e alterações precoces do metabolismo da gordura, seja através da restrição de crescimento intrauterino e *programming* metabólico, do agravo cerebral precoce através da desregulação das vias hipotalâmicas de controle do metabolismo energético ou através da própria infecção do vírus no tecido adiposo.

Dessa forma, são necessários mais estudos que compreendam a relação do agravo cerebral e outros fatores intrínsecos à síndrome (restrição do crescimento intrauterino e rápido crescimento pós-natal) com o controle energético da adipogênese e alterações metabólicas. Além de estudos que possam avaliar a infecção direta do vírus no tecido adiposo dessas crianças, levando também a estas alterações.

Na prática clínica, diante desses achados, a adiposidade deve ser investigada em todas as crianças com SZC, através de outros métodos de avaliação da composição corporal além do IMC. Uma forma simples e eficaz de avaliação é a realização da relação circunferência abdominal/estatura (RCE) para avaliar adiposidade central. Além disso, vigilância precoce de alterações metabólicas deve ser realizada em todas as crianças, independentemente da presença de excesso de peso ou adiposidade, principalmente naquelas que nasceram pequenas para idade gestacional e evoluíram com disfagia e distúrbios alimentares, necessitando de suporte nutricional precocemente, evoluindo com rápido crescimento pós-natal e ganho de peso acelerado.

REFERÊNCIAS

AHMET, A. et al. Weight Gain in Craniopharyngioma - A Model for Hypothalamic Obesity. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v. 19, p. 121–127, 2006.

AHRENS, W. et al. Metabolic syndrome in young children : definitions and results of the IDEFICS study. **International Journal of Obesity**, v. 38, p. 4–14, 2014.

AID, M. et al. Zika Virus Persistence in the Central Nervous System and Lymph Nodes of Rhesus Monkeys. **Cell**, v. 169, p. 1–11, 2017.

AIELLO, A. E.; CHIU, Y.; FRASCA, D. How does cytomegalovirus factor into diseases of aging and vaccine responses , and by what mechanisms ? **GeroScience**, v. 39, p. 261–271, 2017.

AKHERUZZAMAN, M.; HEGDE, V.; DHURANDHAR, N. V. Twenty-five years of research about adipogenic adenoviruses: A systematic review. **Obesity Reviews**, p. 1–11, 2018.

ALMEIDA, C. A. N. DE et al. Abdominal circumference as an indicator of clinical and laboratory parameters associated with obesity in children and adolescents: comparison between two reference tables. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 2, p. 181–185, 2007.

ALVES, J. G. et al. Abdominal wall fat index in neonates : correlation with birth size. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v. 1, n. 3, p. 203–205, 2010a.

ALVES, J. G. et al. Waist Circumference and Mesenteric Fat in Neonates : Negative Correlation. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 77, p. 1266–1269, 2010b.

ANAND, B. K.; BROBECK, J. R. Localization of a “Feeding Center” in the Hypothalamus of the Rat. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 77, p. 323–324, 1951.

ANDERSON, E. L. et al. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Plos One**, v. 10, n. 10, p. 1–14, 2015.

ARAGÃO, M. DE F. V. et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: Retrospective case series study. **The British Medical Journal**, v. 353, n. 1901, p. 1–10, 2016.

ARAÚJO, T. V. B. DE et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil , January to May , 2016 : preliminary report of a case-control study. **The Lancet**, v. 3099, n. 16, p. 1–8, 2016.

ASHWELL, M.; LEJEUNE, S.; MCPHERSON, K. Ratio of waist circumference to height may be better indicator of need for weight management. **The British Medical Journal**, v. 312, p. 377, 1996.

BACHRACH, L. K. Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) measurements of bone density and body composition: promise and pitfalls. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 13, n. 2, p. 983–988, 2000.

BARKER, D. J. P. et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. **Diabetologia**, v. 36, p. 62–67, 1993.

BARKER, D. J. P. et al. Fetal origins of adult disease : strength of effects and biological basis. **International Journal of Epidemiology**, v. 31, p. 1235–1239, 2002.

BEHNKE, A. R. J.; FEEN, B. .; WELHAM, W. C. The specific gravity of healthy men. Body weight divided by volume as an index of obesity. 1942. **Obes Res.**, v. 3, n. 3, p. 295–300, 1995.

BEIGIER-BOMPADRE, M. et al. Mycobacterium tuberculosis infection modulates adipose tissue biology. **PLOS Pathogens**, p. 1–24, 2017.

BELL, K.; DAVIES, P. Energy expenditure and physical activity of ambulatory children with cerebral palsy and of typically developing children. **The American journal of clinical nutrition**, v. 92, p. 313–319, 2010.

BELL, T. M.; FIELD, E. J.; NARANG, H. K. Zika virus infection of the central nervous system of mice. **Archiv fur die gesamte Virusforschung**, v. 35, n. 2, p. 183–193, 1971.

BIANCO-MIOTTO, T. et al. Epigenetics and DOHaD : from basics to birth and beyond. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, p. 1–7, 2017.

BLÜHER, M. The distinction of metabolically “healthy” from “unhealthy” obese individuals. **Current Opinion in Lipidology**, v. 21, n. 1, p. 38–43, 2010.

BOHN, B. et al. BMI or BIA: Is body mass index or body fat mass a better predictor of cardiovascular risk in overweight or obese children and adolescents? **Obesity Facts**, v. 8, n. 2, p. 156–165, 2015.

BRASIL, P. et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. **The New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 24, p. 2321–2334, 2017.

BREI, C. et al. Sonographic assessment of abdominal fat distribution during the first year of infancy. **Pediatric Research**, v. 78, n. 3, p. 342–350, 2015.

BRITO, C. A. A. et al. Persistent detection of Zika virus RNA from an infant with severe microcephaly – a case report. **BMC Infectious Diseases**, v. 18, p. 1–9,

2018.

BROBECK, J. R. Mechanism of the Development of Obesity in Animals with Hypothalamic Lesion. **Physiological Reviews**, v. 26, p. 541–59, 1946.

BROGAN, K. et al. Cardiovascular Disease Risk Factors Are Elevated in Urban Minority Children Enrolled in Head Start. **Childhood Obesity**, v. 10, n. 3, p. 207–213, 2014.

BUSSO, D. et al. Early Onset Intrauterine Growth Restriction in a Mouse Model of Gestational Hypercholesterolemia and Atherosclerosis. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1–11, 2014.

CALORI, G. et al. Prevalence, Metabolic Features, and Prognosis of Metabolically Healthy Obese Italian Individuals - The Cremona Study. **Diabetes Care**, v. 34, n. 1, p. 210–215, 2011.

CAMPOS, G.; BANDEIRA, A.; SARDI, S. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 10, p. 1885–1886, 2015.

CARRIQUIRY, A. L. Assessing the prevalence of nutrient inadequacy. **Public Health Nutrition**, v. 2, n. 1, p. 23–33, 1999.

CARVALHO-SAUER, R. et al. Congenital Zika Syndrome: Prevalence of low birth weight and associated factors. Bahia, 2015 – 2017. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 82, p. 44–50, 2019.

CHIMELLI, L. et al. The spectrum of neuropathological changes associated with congenital Zika virus infection. **Acta Neuropathologica**, v. 133, n. 6, p. 983–999, 2017.

COLEMAN, D. L. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. **Diabetologia**, v. 9, n. 4, p. 294–298, 1973.

CONSIDINE, R. V. et al. Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. **The New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 5, p. 292–334, 1996.

CRUMP, C.; SUNDQUIST, K.; SUNDQUIST, J. Gestacional Age at Birth and Mortality in Young Adulthood. **Jama Pediatrics**, v. 306, p. 1233–1240, 2011.

CUNHA, A. J. L. A.; LEITE, Á. J. M.; ALMEIDA, I. S. The pediatrician's role in the first thousand days of the child : the pursuit of healthy nutrition and development. **Jornal de Pediatria**, v. 91, n. 6, p. S44–S51, 2015.

DAMOUCHE, A. et al. Adipose Tissue Is a Neglected Viral Reservoir and an Inflammatory Site during Chronic HIV and SIV Infection. **PLOS Pathogens**, p. 1–28, 2015.

DANIELS, S. R. The Use of BMI in the Clinical Setting. **Pediatrics**, v. 124, n. 1, p. S35–S41, 2009.

DANIELS, S. R.; KHOURY, P. R.; MORRISON, J. A. Utility of Different Measures of Body Fat Distribution in Children and Adolescents. **American Journal of Epidemiology**, v. 152, n. 12, p. 1179–1184, 2000.

DE BRITO, C. A. A. et al. Zika in Pernambuco: Rewriting the first outbreak. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 5, p. 553–558, 2016.

DEMERATH, E. W. et al. Comparison of percent body fat estimates using air displacement plethysmography and hydrodensitometry in adults and children. **International Journal of Obesity**, v. 26, p. 389–397, 2002.

DEURENBERG, P.; PIETERS, J. J. L.; HAUTVAST, J. G. A. J. The assessment of the body fat percentage by skinfold thickness measurements in childhood and young adolescence. **British Journal of Nutrition**, v. 63, p. 293–303, 1990.

DHURANDHAR, N. V.; PASARICA, M. Infectobesity : Obesity of Infectious Origin. **Advances in food and nutrition research**, n. 52, p. 61-102, 2007.

DHURANDHAR, N. V et al. Human Adenovirus Ad-36 Promotes Weight Gain in Male Rhesus and Marmoset Monkeys. **Nutritional Immunology**, p. 3155–3160, 2002.

DIWAN, S. Prevalance of Obesity in Children with Cerebral Palsy. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 8, n. 8, 2014.

DRIGGERS, R. W. et al. Zika Virus Infection With Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. **The New England Journal of Medicine** , v. 374, n. 22, p.2142-2151, 2016.

DURAN, I. et al. Diagnostic performance of body mass index to identify excess body fat in children with cerebral palsy. **Developmental**, v. 60, n.7, p. 680-686, 2018.

EISENMANN, J. C.; HEELAN, K. A.; WELK, G. J. Assessing Body Composition among 3- to 8-Year-Old Children : Anthropometry , BIA , and DXA. **Obesity Research**, v. 12, n. 10, p. 1633–1640, 2004.

ENGELMANN, G. et al. Alanine aminotransferase elevation in obese infants and children: A marker of early onset non alcoholic fatty liver disease. **Hepatitis Monthly**, v. 14, n. 4, 2014.

EZZATI, M. Worldwide trends in body-mass index , underweight , overweight , and obesity from 1975 to 2016 : a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128 · 9 million children , adolescents , and adults. **Lancet**, v. 6736, n. 17, p. 1–16, 2017.

FALUDI, A. A. et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 2 Supl. 1, 2017.

FARIA-NETO, J. R. et al. ERICA : prevalence of dyslipidemia in Brazilian adolescents. **Revista de Saude Pública**, v. 50, n. 1, p. 1–10, 2016.

FAROOQI, I. S.; O'RAHILLY, S. 20 YEARS OF LEPTIN Human disorders of leptin action. **Journal of Endocrinology**, v. 223, n. 1, p. T63–T70, 2014.

FAROQUI, I. S. et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. **The New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 12, p. 879–884, 1999.

FERNÁNDEZ, J. R. . et al. Waist Circumference Percentiles in Nationally Representative Samples of African-american, European-american, and Mexican-american Children and Adolescents. **The Journal of Pediatrics**, v. 06, n. 044, p. 439–444, 2004.

FLIER J.S., COOK K.S., USHER P, S. B. Severely impaired adiponin expression in genetic and acquired obesity. **Science**, v. 237, p. 405–408, 1987.

FORS, H. et al. Body composition, as assessed by bioelectrical impedance spectroscopy and dual-energy X-ray absorptiometry, in a healthy paediatric population. **Acta Paediatrica**, v. 91, n. 7, p. 755–760, 2002.

FRANÇA, T. L. B. DE et al. Growth and Development of Children with Microcephaly Associated with Congenital Zika Virus Syndrome in Brazil. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 1990, p. 1–11, 2018.

FREEDMAN, D. S. et al. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. **Pediatrics**, v. 103, n. 6 Pt 1, p. 1175–82, 1999a.

FREEDMAN, D. S. et al. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 69, n. 2, p. 308–317, 1999b.

FREEDMAN, D. S. et al. The contribution of childhood obesity to adult carotid intima-media thickness : the Bogalusa Heart Study. **International Journal of Obesity**, v. 32, p. 749–756, 2008.

FRIEDEMANN, C. et al. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index : systematic review and meta-analysis. **The British Medical Journal**, v. 4759, n. September, p. 1–16, 2012.

FUKUOKA, H.; KUBOTA, T. One-Carbon Metabolism and Lipid Metabolism in DOHaD. **Advances in experimental medicine e biology**, p. 3–9, 2018.

GILL, R. et al. Whole-Exome sequencing identifies novel LEPR mutations in individuals with severe early onset obesity. **Obesity**, v. 22, n. 2, p. 576–584, 2014.

GONÇALVES, F.; MOURÃO, P. A Avaliação da Composição Corporal - a medição de pregas adiposas como técnica para a avaliação da composição corporal. **Revista de Desporto e Saúde da Fundação Técnica e Científica do Desporto**, v. 4, n. 4, p. 13–21, 2008.

GORAN, M. I. et al. Prediction of intra - abdominal and subcutaneous abdominal adipose tissue in healthy pre - pubertal children. **International Journal of Obesity**, v. 22, p. 549–558, 1998.

GORDON, K. E.; SIEGEL, R. M. Identifying the best methods to assess adiposity and metabolic risk in children. **Acta Paediatrica**, n. 7, p. 1–2, 2018.

GREYDANUS, D. E. et al. Pediatric obesity : Current concepts. **Disease-a-Month: DM**, v. 64, n.4, p. 98-156, 2018.

GUEDES, D. P. Recursos antropométricos para análise da composição corporal. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, v. 20, p. 115–119, 2006.

GUENTHER, P. M.; KOTT, P. S.; CARRIQUIRY, A. L. Community and International Nutrition Development of an Approach for Estimating Usual Nutrient Intake Distributions at the Population Level 1 , 2. **The Journal of Nutrition**, v. 127, n. 6, p. 1106–1112, 1997.

GURAN, T. et al. The role of leptin , soluble leptin receptor , resistin , and insulin secretory dynamics in the pathogenesis of hypothalamic obesity in children. **European Journal of Pediatrics**, v. 168, n. 13, p. 1043–1048, 2009.

GURNEY, J. G. et al. Endocrine and Cardiovascular Late Effects among Adult Survivors of Childhood Brain Tumors - Childhood Cancer Survivor Study. **Cancer**, v. 97, n. 3, p. 663–673, 2003.

GUTIN, B. et al. Body-composition measurement in 9-11-y-old children by dual-energy X-ray absorptiometry, skinfold-thickness measurements, and bioimpedance analysis. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 63, n. January, p. 287–92, 1996.

HALES, C. N.; BARKER, D. J. P. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. **Diabetologia**, v. 35, p. 595–601, 1992.

HALILOGLU, B.; BERKET, A. Hypothalamic obesity in children: pathophysiology to clinical management. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 28, n. 5–6, p. 503–513, 2015.

HEYWARD, Vivian H. **Avaliação da Composição Corporal Aplicada**. 1 edição. ed. [S. l.]: Manole, 2000. 500 p. ISBN 978-8520410424.

HIND, K. et al. Insights into relationships between body mass, composition and bone: findings in elite rugby players. **Journal of Clinical Densitometry**, v. 18, n. 2, p. 172–178, 2015.

HIROOKA, M. et al. A technique for the measurement of visceral fat by ultrasonography: comparison of measurements by ultrasonography and computed tomography. **Internal medicine**, v. 44, n. 8, p. 794–9, 2005.

HOLMQVIST, A. S. et al. Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia : Diabetes mellitus following treatment for cancer in childhood. **European Journal of Cancer**, v. 50, p. 1169–1175, 2014.

HUVENNE, H. et al. Seven novel deleterious LEPR mutations found in early-onset obesity: A Δ exon6-8 shared by subjects from Reunion Island, France, suggests a founder effect. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 100, n. 5, p. E757–E766, 2015.

IBRAHIM, M. M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. **Obesity Reviews**, v. 11, p. 11–18, 2009.

JAVED, A. et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. **PEDIATRIC OBESITY**, p. 1–11, 2014.

JUHOLA, J. et al. Tracking of Serum Lipid Levels, Blood Pressure, and Body Mass Index from Childhood to Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. **The Journal of Pediatrics**, v. 159, n. 4, p. 584–590, 2011.

KERSHAW, E. E.; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2548–2556, 2004.

KEYS, A.; BROZEK, J. Body Fat in Adult Man. **Physiological Reviews**, v. 33, n. 3, p. 245–325, 1953.

KHOKHAR, A. et al. Differences between Metabolically Healthy vs Unhealthy Obese Children and Adolescents. **Journal of the National Medical Association**, v. 109, n. 3, p. 203–210, 2017.

KOPEC, G.; SHE, P. S. Prevalence of diabetes and obesity in association with prematurity and growth restriction. **Diabetes, Metabolic syndrome and obesity: targets and therapy**, v. 10, p. 285–295, 2017.

LACAGNINA, S. The Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). **American Journal of Lifestyle Medicine**, v. 14, p. 1–4, 2019.

LAGE, M. C. et al. Clinical , Neuroimaging , and Neurophysiological Findings in Children with Microcephaly Related to Congenital Zika Virus Infection. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 309, p. 1–9, 2019.

LEAL, M. C. et al. Characteristics of dysphagia in infants with microcephaly caused by congenital zika virus infection, Brazil, 2015. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n. 8, p. 1253–1259, 2017.

LICINIO, J. et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 101, n. 13, p. 4531–4536, 2004.

LIN, W.-Y. et al. Long-Term Changes in Adiposity and Glycemic Control Are Associated With Past Adenovirus Infection. **Diabetes Care**, v. 36, p. 701–707, 2013.

LOBSTEIN, T. Commentary: Which child obesity definitions predict health risk? **Italian Journal of Pediatrics**, v. 43, p. 4–5, 2017.

MA, G. et al. Validation of a new pediatric air-displacement plethysmograph for assessing body composition in infants. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 79, p. 653–660, 2004.

MAFFEIS, C. et al. Does waist circumference predict fat gain in children ? **International Journal of Obesity**, v. 25, p. 978–983, 2001.

MAFFEIS, C.; BANZATO, C.; TALAMINI, G. Waist-to-Height Ratio, a Useful Index to Identify High Metabolic Risk in Overweight Children. **Journal of Pediatrics**, v. 152, n. 2, p. 207–213, 2008.

MARIN, P. et al. The Morphology and Metabolism of Intraabdominal Adipose Tissue in Men. **Metabolism**, v. 41, n. 11, p. 1242–1248, 1992.

MARTIN, A. D.; DRINKWATER, D. T. Variability in the measures of body fat. Assumptions or technique? **Sports Medicine**, v. 11, n. 5, p. 277–88, 1991.

MAYER-DAVIS E.J., KAHKOSKA A.R., JEFFERIES C., et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 : Definition , epidemiology , and classification of diabetes in children and adolescents. **Pediatr Diabetes**, v. 19, n. June, p. 7–19, 2018.

MCCARTHY, H. D.; ASHWELL, M. A study of central fatness using waist-to-height ratios in UK children and adolescents over two decades supports the simple message - “keep your waist circumference to less than half your height”. **International Journal of Obesity**, v. 30, n. 6, p. 988–992, 2006.

MCCRORY, M. A. et al. Evaluation of a new air displacement plethysmograph for measuring human body composition. **Official Journal of the American College**

of **Sports Medicine**, p. 1686–1691, 1995.

MEACHAM, L. R. et al. Diabetes Mellitus in Long-term Survivors of Childhood Cancer - Increased Risk Associated With Radiation Therapy: A Report for the Childhood Cancer Survivor Study. **Archives of Internal Medicine**, v. 169, n. 15, p. 1381–1388, 2009.

MELUNOVIC, M. et al. Anthropometric Parameters of Nutritional Status in Children with Cerebral Palsy. **Materia Socio-Medica**, v. 29, n. 1, p. 68–72, 2017.

MICHEL-PELLEGRINO, V. et al. Effect of aging on the weight transfer phase when stepping-down backwards. **Gait & Posture**, v. 24, p. S281–S282, 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Campinas-SP). Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP. **Tabela Brasileira de Composição de Alimentos: TACO**. 4 edição. ed. rev. e aum. Campinas -SP: NEPA, 2011. 164 p.

MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, ORÇAMENTO E GESTÃO (Rio de Janeiro). Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009**: Tabelas de Composição Nutricional dos Alimentos Produzidos no Brasil. 1 edição. ed. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2011a. 351 p. ISBN 978-85-240-4194-5.

MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, ORÇAMENTO E GESTÃO (Rio de Janeiro). Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009**: Tabela de Medidas Referidas para os Alimentos Consumidos no Brasil. 1 edição. ed. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2011b. 545 p. ISBN 978-85-240-4196-9.

MIRANDA-FILHO, D. DE B. et al. Initial description of the presumed congenital Zika syndrome. **American Journal of Public Health**, v. 106, n. 4, p. 598–600, 2016.

MONTAGUE, C. T. et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. **Nature**, v. 387, n. 6636, p. 903–908, 1997.

MOORE, C. A. et al. Congenital Zika Syndrome: Characterizing the Pattern of Anomalies for Pediatric Healthcare Providers. **Jama Pediatrics**, v. 171, n. 3, p. 288–295, 2017.

MORRISON, J. A. et al. Pediatric triglycerides predict cardiovascular disease events in the fourth to fifth decade of life. **Metabolism**, v. 58, n. 9, p. 1277–1284, 2009.

MYRIE, S. B. et al. Intrauterine growth-restricted Yucatan miniature pigs experience early catch-up growth, leading to greater adiposity and impaired lipid metabolism as young adults. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, v. 42, n. 12, p. 1322–1329, 2017.

NADEAU, K. J. et al. Childhood obesity and cardiovascular disease: links and prevention strategies. **Nature Publishing Group**, v. 8, n. 9, p. 513–525, 2011.

NATHAN, P. C. et al. The prevalence of overweight and obesity in pediatric survivors of cancer. **The Journal of Pediatrics**, n. October, p. 518–525, 2006.

NEELAND, I. J. et al. Dysfunctional Adiposity and the Risk of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Obese Adults. **Jama**, v. 308, n. 11, p. 1150–1159, 2012.

NIEHUES, J. R. et al. Prevalence of Overweight and Obesity in Children and Adolescents from the Age Range of 2 to 19 Years Old in Brazil. **International Journal of Pediatrics**, v. 2014, 2014.

OEHLER, E. et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome – case report , French Polynesia , December 2013. **Eurosurveillance**, v. 19, n. 9, p. 20720, 2014.

OGDEN, C. L. et al. Prevalence of Childhood and Adult Obesity in the United States, 2011-2012. **Jama**, v. 311, n. Number 8, p. 806–814, 2014.

OGORODNIKOVA, A. D. et al. Incident cardiovascular disease events in metabolically benign obese individuals. **Obesity**, v. 20, n. 3, p. 651–659, 2012.

OLIVEIRA, A. F. et al. Avaliação nutricional da criança e do adolescente: Manual de Orientação. **Sociedade Brasileira de Pediatria - Departamento de Nutrologia**, p. 21–105, 2009.

OLIVEIRA, D. M. DA S. et al. Comparison of Oropharyngeal Dysphagia in Brazilian Children with Prenatal Exposure to Zika Virus, With and Without Microcephaly. **Dysphagia**, 2020.

ONG, K. K. L. et al. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood : prospective cohort study. **The British Medical Journal**, v. 320, p. 967–971, 2000.

ONIS, M. DE et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 85, n. 9, p. 660–667, 2007.

OZATA, M.; OZDEMIR, I. C.; LICINIO, J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: Multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and s. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 84, n. 10, p. 3686–3695, 1999.

PALISANO, R. et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v. 39, n. 2, p. 214–223, 1997.

PALMIERI, V. J. et al. Assessing truncal obesity in predicting cardiometabolic risk in children : clinical measures versus dual-energy X-ray absorptiometry. **Acta Paediatrica**, v. 107, p. 1065–1069, 2018.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO); WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Epidemiological Alert - Zika Vírus Infection**. Disponível em: <<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/2015-may-7-cha-zika-virus-epi-alert.pdf>>. Acesso em: 10 jul. 2018a.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO); WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Epidemiological Alert - Increase of microcephaly in the northeast of Brasil**. Disponível em: <<https://www.moh.gov.jm/epidemiological-alert-increase-of-microcephaly-in-the-northeast-of-brazil/>>. Acesso em: 10 jul. 2018b.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO); WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Epidemiological Alert - Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas**. Disponível em: <https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11484:1-december-2015-neurological-syndrome-zika-virus-infection-americas-epidemiological-alert&Itemid=42346&lang=en>. Acesso em: 11 jul. 2018c.

PENAGINI, F. et al. Dietary intakes and nutritional issues in neurologically impaired children. **Nutrients**, v. 7, n. 11, p. 9400–9415, 2015.

PRATA-BARBOSA, A. et al. Effects of Zika infection on growth. **The Journal of Pediatrics**, v. 95, n. 51, p. 30–41, 2019.

RAVELLI, G.P.; STEIN, Z. A.; SUSSER, M. W. Obesity in Young Men after Famine Exposure in Utero and Early Infancy. **The New England Journal of Medicine**, v. 295, n. 7, p. 349–353, 1976.

RAVUSSIN, E.; SMITH, S. R. Increased Fat Intake , Impaired Fat Oxidation , and Failure of Fat Cell Proliferation Result in Ectopic Fat Storage , Insulin Resistance , and Type 2 Diabetes. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 967, n. 1, p. 363–378, 2002.

RIBEIRO, B. N. DE F. et al. Congenital Zika syndrome and neuroimaging findings : what do we know so far ? **Radiologia Brasileira**, v. 50, n. 5, p. 314–322, 2017.

RIEKEN, R. et al. Measuring body composition and energy expenditure in children with severe neurologic impairment and intellectual disability 1 – 3. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 94, p. 759–66, 2011.

RITA, T. H. S. et al. Association between suspected Zika virus disease during pregnancy and giving birth to a newborn with congenital microcephaly : a matched case – control study. **BMC Research Notes**, v. 10, n. 457, p. 1–7, 2017.

ROMANO, C. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children with Neurological Impairment. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 65, n. 2, p. 242–264, 2017.

ROTH, C. L.; SATHYANARAYANA, S. Mechanisms affecting neuroendocrine and epigenetic regulation of body weight and onset of puberty: Potential implications in the child born small for gestational age (SGA). **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 13, p. 129–140, 2012.

SABIR, N. et al. Correlation of abdominal fat accumulation and liver steatosis: Importance of ultrasonographic and anthropometric measurements. **European Journal of Ultrasound**, v. 14, n. 2–3, p. 121–128, 2001.

SANKAR, J. et al. Visceral fat assessment in over nourished children by ultrasonography and its relation to anthropometry. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 79, n. 10, p. 1338–1341, 2012.

SANT'ANNA, M. DE S. L.; PRIORE, S. E.; FRANCESCHINI, S. DO C. C. Métodos de avaliação da composição corporal em crianças. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 27, n. 3, p. 315–321, 2009.

SAPUNAR, J. et al. High prevalence of dyslipidemia and high atherogenic index of plasma in children and adolescents. **Revista Médica de Chile**, v. 146, p. 1112–1122, 2018.

SARNO, M. et al. Progressive lesions of Central Nervous System in microcephalic fetuses with suspected congenital Zika virus syndrome. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 50, n. 6, p. 717–722, 2017.

SCHWARZ, S. M. et al. Diagnosis and treatment of feeding disorders in children with developmental disabilities. **Pediatrics**, v. 108, n. 3, p. 671–6, 2001.

SEMIZ, S.; ÖZGÖREN, E.; SABIR, N. Comparison of ultrasonographic and anthropometric methods to assess body fat in childhood obesity. **International Journal of Obesity**, v. 31, n. 1, p. 53–58, 2007.

SHAH, N. R.; BRAVERMAN, E. R. Measuring adiposity in patients: The utility of body mass index (BMI), percent body fat, and leptin. **PLoS ONE**, v. 7, n. 4, p. 1–8, 2012.

SIITERI, K. Adipose tissue as a source of hormones. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 45, p. 277–282, 1987.

SILVA, A. A. M. DA et al. Early Growth and Neurologic Outcomes of Infants with Probable Congenital Zika Virus Syndrome. **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 11, p. 1953–1956, 2016.

SIVIERO-MIACHON, A. A.; SPINOLA-CASTRO, A. M.; GUERRA-JUNIOR, G. Adiposity in childhood cancer survivors: insights into obesity physiopathology. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 53, p. 190–200, 2009.

SKINNER, A. C.; PERRIN, E. M.; SKELTON, J. A. Prevalence of Obesity and Severe Obesity in US Children, 1999-2014. **Obesity**, v. 24, n. 5, p. 1116–1123, 2016.

SLAUGHTER, M. H. et al. Skinfold equations for estimations of body fatness in children and youth. **Human Biology**, p. 60–70, 1988.

SMALLEY, K. J. et al. Reassessment of body mass indices. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 52, p. 405–408, 1990.

STIGALL, A. N. et al. The Potential for Using Sonography to Measure Abdominal Adiposity in Children. **Journal of Diagnostic Medical Sonography**, v. 35, n.3, 2019.

STROBEL, A. et al. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. **Nature Genetics**, v. 18, n. 3, p. 231–236, 1998.

SUPLICY, H. D. L.; BORNSCHEIN, A. Infections as the etiology for obesity. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 53, n. 2, p. 159–164, 2009.

SUZUKI, R. et al. Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. **The American Journal of Medicine**, v. 95, n. 3, p. 309–14, 1993.

TAMBO, A.; ROSHAN, M. H. K.; PACE, N. P. The Microbial Hypothesis: Contributions of Adenovirus Infection and Metabolic Endotoxaemia to the Pathogenesis of Obesity. **International Journal of Chronic Diseases**, p. 1–11, 2016.

TANG, H. et al. Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. **Cell Stem Cell**, v. 18, n. 5, p. 587–590, 2016.

TAYLOR, R. W. et al. Evaluation of waist circumference , waist-to-hip ratio , and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass , as measured by dual-energy X-ray absorptiometry , in children aged 3 – 19 y. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, p. 490–495, 2000.

TEIXEIRA, M. G. et al. The Epidemic of Zika Virus – Related Microcephaly in Brazil : Detection , Control , Etiology , and Future Scenarios. **American Journal of the Medical Sciences**, v. 106, n. 4, p. 601–605, 2016.

THOMAS, G. N. et al. Impact of Obesity and Body Fat Distribution on Cardiovascular Risk Factors in Hong Kong Chinese. **Obesity Research**, v. 12, n. 11, p. 1805–1813, 2004.

TOMIYAMA, A. J. et al. Misclassification of cardiometabolic health when using body mass index categories in NHANES 2005–2012. **International Journal of Obesity**, v. 40, n. 5, p. 883-886, 2016.

TREUTH, M. S. et al. Body composition in prepubertal girls: comparison of six methods. **International journal of obesity**, v. 25, n. 9, p. 1352–1359, 2001.

TREUTH, S. M.; HUNTER, R. G.; KEKES-SZABO, T. Estimating intraabdominal adipose tissue in women by dual-energy x-ray absorptiometry. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 62, n. 3, p. 527–532, 1995.

TRUMBO, P. et al. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 102, n. 11, p. 1621-1630, 2002.

VAAG, A. A. et al. The thrifty phenotype hypothesis revisited. **Diabetologia**, v. 55, p. 2085–2088, 2012.

VILLAR, J. et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. **The Lancet**, v. 384, p. 857–868, 2014.

VODUŠEK, V. F. et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. **The New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 10, p. 951–958, 2016.

WANG, K. et al. Adiposity in childhood brain tumors: A report from the Canadian Study of Determinants of Endometabolic Health in Children (CanDECIDE Study). **Scientific Reports**, v. 22, n. 7, p. 1–9, 2017.

WARD, A. N. N. et al. A comparison of body fat determined by underwater weighing and volume displacement. **Physiological Reviews**, p. E94-96, 1978.

WILLIAMS, K. W.; ELMQUIST, J. K. Lighting up the hypothalamus: coordinated control of feeding behavior. **Nature Neuroscience**, v. 14, n. 3, p. 277–278, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Child Growth Standards. **World Health Organization - Department of Nutrition for Health and Development**, 2006.

ZHANG, Y. Y. et al. Positional Cloning of the Mouse Obese Gene and Its Human Homologue. **Nature**, v. 372, n. 6505, p. 425–432, 1994.

APÊNDICE A - FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS		
CÓDIGO DO PACIENTE:		
Data de aplicação do questionário:		
PERGUNTAS	NOME (BANCO)	CÓDIGO
ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS		
01. Qual a idade da criança?	(ID)	
02. Qual o sexo da criança? <input type="checkbox"/> masculino <input type="checkbox"/> feminino <input type="checkbox"/> indeterminado	(SEX)	
03. Qual a renda per capita da família? <input type="checkbox"/> < 1 salário <input type="checkbox"/> 1 -2 salários <input type="checkbox"/> 2 – 3 salários <input type="checkbox"/> > 3 salários	(RPC)	
04. Qual adulto cuida da criança por mais tempo: <input type="checkbox"/> mãe <input type="checkbox"/> pai <input type="checkbox"/> avó/avô <input type="checkbox"/> tia/tio <input type="checkbox"/> outros, especificar:	(CP)	
05. Quantos anos completos de estudo tem o(a) cuidador(a):	(ESC)	
COMPOSIÇÃO CORPORAL – ANTROPOMETRIA		
06. Peso (Kg):	(P)	
07. Altura (cm):	(ALT)	
08. Índice de Massa Corporal – IMC (Kg/m2):	(IMC)	
09. Peso para idade (escore Z):	(P/I)	
10. Altura para a idade (escore Z)	(A/I)	
11. Peso para altura (escore Z):	(P/A)	
12. IMC para idade(escore Z):	(IMC/I)	
13. Dobra cutânea tricipital (mm):	(DT)	
14. Circunferência abdominal (cm):	(CA)	
15. Relação circunferência abdominal / altura	(CA/ALT)	
EXAMES LABORATORIAIS		
16. Qual o valor do Colesterol Total?	(CT)	
17. Qual o valor do LDL?	(LDL)	
18. Qual o valor do HDL?	(HDL)	
19. Qual o valor do Triglicérido?	(TG)	
20. Qual o valor da Hemoglobina glicada?	(HbA1c)	
ULTRASSONOGRRAFIA ABDOMEN		
21. Presença de esteatose hepática <input type="checkbox"/> ausente <input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> moderada <input type="checkbox"/> grave	(EH)	
22. Qual a medida do cálculo da adiposidade visceral pela USG? (Hirooka)	(AdvUSG)	
23. Qual a distância entre a superfície interna do músculo abdominal e a parede posterior da aorta ao nível do umbigo?		
24. Qual a distância entre a superfície interna do músculo abdominal e a veia esplênica?		

25. Qual a espessura da camada de gordura na parede renal posterior direita no espaço perinefrítico posterior direito?		
26. Qual a espessura do folheto mesentérico?		
27. Qual a espessura da gordura subcutânea?		
28. Qual a espessura da gordura pré-peritoneal?		
29. Qual a relação da gordura subcutânea/gordura pré-peritoneal?		
DADOS NASCIMENTO / GESTAÇÃO		
30. Com quantas semanas de gestação a criança nasceu?	(IG)	
31. Com qual peso a criança nasceu? (gramas)	(PN)	
32. Qual foi a classificação do peso da criança quanto à idade gestacional? <input type="checkbox"/> PIG <input checked="" type="checkbox"/> AIG <input type="checkbox"/> GIG	(PNIG)	
33. Com que comprimento a criança nasceu? (em cm)	(CNASC)	
34. Qual foi a classificação do comprimento da criança quanto à idade gestacional? <input type="checkbox"/> PIG <input checked="" type="checkbox"/> AIG <input type="checkbox"/> GIG	(CNIG)	
35. Quanto mediu o perímetro cefálico da criança ao nascimento? (cm)	(PCN)	
DIETA		
36. Que tipo de alimento a criança recebe? <input type="checkbox"/> livre para a idade <input checked="" type="checkbox"/> mista (artesanal + fórmula enteral) <input type="checkbox"/> fórmula enteral para a idade	(DIETA)	
37. Consumo energético diário, em Kcal (quantificado por nutricionista)	(ENERG)	
38. Consumo proteico diário, em gramas (quantificado por nutricionista)	(PROT)	
39. A criança possui via alternativa de dieta? <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sim	(VIA)	
40. Se a criança possui via alternativa de dieta, com que idade em meses foi colocada?	(VIAId)	
COMORBIDADES		
41. Na avaliação clínica por fonoaudióloga, como foi descrita a disfagia? <input type="checkbox"/> ausente <input checked="" type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> moderada <input type="checkbox"/> grave	(DISF)	
42. Qual a classificação da função motora grossa da criança pela GMFCS? Nível 1 <input checked="" type="checkbox"/> , Nível 2 <input type="checkbox"/> , Nível 3 <input type="checkbox"/> , Nível 4 <input type="checkbox"/> , Nível 5 <input type="checkbox"/>	(GMFCS)	

**APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(TCLE)**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS - EBSEH
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(PARA RESPONSÁVEL LEGAL PELO MENOR DE 18 ANOS)**

Identificação do paciente e responsável legal:

Nome do paciente: _____

Data de nascimento: __/__/____

Endereço: _____

Telefone: (____) _____

Nome do
responsável: _____

Grau de
Parentesco: _____

Solicitamos a sua autorização para convidar o (a) seu/sua filho(a) ou menor que está sob sua responsabilidade _____ para participar, como voluntário (a), da pesquisa **FENÓTIPO DE ADIPOSIDADE EM CRIANÇAS COM MICROCEFALIA PELA SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA**.

Esta pesquisa é da responsabilidade da pesquisadora Karla Sandra Piancó do Rêgo Vilar Calheiros, residente à Av. Gen Mac Arthur n 303 Brise 2004, Imbiribeira Recife-PE, CEP 51150-400, telefone: 99471.0200, e-mail kalvilar@gmail.com, e está sob a orientação de: Margarida Maria Castro Antunes, telefone: 993799886, e-mail margarida.mmcastro@gmail.com.

O/a Senhor/a será esclarecido (a) sobre qualquer dúvida a respeito da participação dele/a na pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e o/a Senhor/a concordar que o (a) menor faça parte do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias.

Uma via deste termo de consentimento lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável. O/a Senhor/a estará livre para decidir que ele/a participe ou não desta pesquisa. Caso não aceite que ele/a participe, não haverá nenhum problema, pois desistir que seu filho/a participe é um direito seu. Caso não concorde, não haverá penalização para ele/a, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

1. INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Você e seu filho (a) estão sendo convidados (as) a participar de uma pesquisa que será realizada com crianças portadoras de microcefalia por Síndrome da Zika Congênita e acompanhadas no ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica ou crianças portadoras de excesso de peso por causa presumivelmente exógena acompanhadas no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, com o objetivo de descrever e comparar o fenótipo clínico e laboratorial da adiposidade dessas crianças. Com esse conhecimento, tentaremos amenizar as consequências clínicas e metabólicas da adiposidade, diminuindo assim as morbidades associadas à doença, não apenas para as crianças que participam do estudo, mas também, através da divulgação científica dos achados, poder contemplar outras crianças afetadas, nas mais diversas partes do mundo.

Se concordar na participação deste estudo, o(a) menor participante terá seu prontuário avaliado, para obtenção de informações relacionadas ao tema da pesquisa e você será submetido a questionamentos sobre informações clínicas importantes, por parte dos pesquisadores.

As crianças participantes serão avaliadas clinicamente por equipe especializada e com vários profissionais de saúde (endocrinologista pediátrica e nutricionista), coletarão sangue periférico para realização de exames metabólicos e serão submetidas a exames de ultrassonografia para avaliar a presença de gordura no fígado e adiposidade visceral. Todos os exames serão realizados no Hospital das Clínicas de Pernambuco, no período de março a agosto de 2019.

Então, os principais prejuízos que se pode ter participando dessa pesquisa são o tempo dedicado às consultas e à realização dos exames, assim como o incômodo ou risco relacionados aos exames. Porém, os exames que todas as crianças da pesquisa farão serão coleta de sangue periférico e ultrassonografia, que já fariam

parte do acompanhamento clínico regular de sua doença. Na ultrassonografia um acompanhante poderá estar com a criança durante todo o tempo, diminuindo o estresse de um ambiente desconhecido. Além disso, será feito por médico com muita experiência com ultrassonografia em crianças, o que fará que dure o mais rápido possível.

Espera-se que o resultado dessa pesquisa tanto traga melhor entendimento para melhor tratamento dos sintomas das crianças participantes, como contribua para o conhecimento científico no mundo todo, ajudando ainda mais crianças, já que se trata de doença nova e que traz consigo muitas dúvidas e dificuldades ao redor do mundo.

As informações obtidas serão confidenciais e os dados referentes à criança poderão ser excluídos do estudo a qualquer momento se você quiser.

A criança receberá o acompanhamento e tratamento normalmente mesmo que vocês não aceitem participar do estudo. A participação no estudo é inteiramente voluntária e não existirá nenhuma taxa, nem recompensa financeira para os participantes e suas famílias.

2. CONSENTIMENTO DO RESPONSÁVEL PARA A PARTICIPAÇÃO DO/A VOLUNTÁRIO

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, responsável por _____, autorizo a sua participação no estudo, **FENÓTIPO DA ADIPOSIDADE EM CRIANÇAS COM MICROCEFALIA PELA SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA** como voluntário(a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação dele (a). Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de seu acompanhamento/ assistência/tratamento para mim ou para o (a) menor em questão.

Local e data _____

Assinatura do (da) responsável: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do voluntário em participar. 02 testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: Assinatura:

Nome: Assinatura:

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a participação do/a voluntário (a). Os dados coletados nesta pesquisa, questionários, entrevistas e resultados de exames, ficarão armazenados em pastas de arquivo e computador pessoal, sob a responsabilidade da pesquisadora no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada e nem receberá nenhum pagamento para ele/ela participar desta pesquisa, pois deve ser de forma voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação dele/a na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial. Se houver necessidade, as despesas para a participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento com transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFPE - EBSEH no endereço: Avenida Professor Moraes Rêgo, n 1235, 3 andar, Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50670-901 - Tel.: (81) 2126.3500 – e-mail: nap.hcufpe@gmail.com

Assinatura do pesquisador (a)

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO CEP

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FENÓTIPO DE ADIPOSIDADE EM CRIANÇAS COM MICROCEFALIA PELA SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA

Pesquisador: Karla Sandra Plancó do Rêgo Vilar Calheiros

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 02950818.0.0000.8807

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PERNAMBUCO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.119.128

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo observacional no qual os aspectos clínicos e laboratoriais de pré-escolares com Síndrome da Zika Congênita com adiposidade serão confrontados com dois grupos de comparação constituídos de pré-escolares com SZKC sem adiposidade e de pré-escolares com excesso de peso por causa presumivelmente exógena.

Será realizado nos Serviços de Gastroenterologia e Endocrinologia Pediátricas do Hospital das Clínicas de Pernambuco (HC-PE) no período de fevereiro a junho de 2019.

O estudo será a dissertação de mestrado da autora.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

Em crianças com Síndrome da Zika Congênita (SZKC) aos três anos de idade:

Descrever o fenótipo clínico e laboratorial da adiposidade;

Comparar as características específicas da adiposidade entre essas crianças e aquelas com excesso de peso por causa presumivelmente exógena.

Objetivos Específicos

Identificar as frequências de excesso de peso e adiposidade entre as crianças portadoras da Síndrome da Zika Congênita;

Comparar consumo calórico-proteico e composição corporal entre os grupos de crianças com

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.870-901

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2128-3743

E-mail: cep@ufpe@gmail.com

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -



Continuação do Protocolo: 3.119.128

SZKC com e

sem adiposidade e o grupo de crianças com excesso de peso por causa presumivelmente exógena;

Comparar perfil glicêmico, lipídico e hormonal entre esses grupos, além de avaliar presença de adiposidade visceral.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

As coletas sanguíneas serão realizadas de forma mais cautelosa possível, de modo a evitar dor ou desconforto nos paciente. Além disso, todas as coletas laboratoriais já fazem parte da rotina de acompanhamento clínico destes pacientes, de modo que nenhum paciente será exposto a coleta sanguínea apenas para apreciação do nosso estudo. No caso da ultrassonografia, durará o menor tempo possível para a adequada avaliação (será realizada por preceptor experiente em ultrassonografia pediátrica) com a possibilidade de o (a) responsável pela criança permanecer ao seu lado,

em sala de exame, por toda a duração, tomando o ambiente mais familiar e confortável para a criança. As crianças cuja avaliação clínica ou complementar revelar alterações que requeiram tratamento, terão o mesmo iniciado por equipe de médicos assistentes, de modo a não postergar o alívio de seus sintomas e/ou consequências. Os formulários serão aplicados com o cuidado de não causar constrangimento e com respeito à

privacidade de pacientes e família: os voluntários não serão identificados mesmo quando os dados forem utilizados para propósitos de estudo e publicação científica ou educativa, que são as finalidades exclusivas para o uso desse material. Desta forma, a realização dessa pesquisa, principalmente pelo fato de não representar um estudo de intervenção, não traz maiores riscos aos seus participantes.

Benefícios: Os benefícios desse estudo serão melhor compreender o fenótipo de dislipidemia em crianças com SZKC, permitindo compreender melhor sua relação com distúrbios metabólicos e desfechos cardiovasculares, possibilitando um adequado acompanhamento clínico dessas crianças, com o intuito de tentar amenizar suas consequências, não apenas para as crianças que participam do estudo, como através da divulgação científica dos achados, possam contemplar outras crianças afetadas, nas mais diversas partes do mundo. Por suas inúmeras consequências na vida da criança e do futuro adulto, a identificação e tratamento precoces da obesidade e adiposidade são extremamente importantes para melhorar a saúde e a qualidade de vida desses indivíduos. As

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.870-901

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cephoupe@gmail.com

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -



Continuação do Parecer: 3.119.128

comorbidades mais associadas ao excesso de peso na infância e adolescência são dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, problemas ortopédicos e esteatose hepática, além de claro estar relacionada a problemas psicossociais, como baixa autoestima, sintomas depressivos, grande exposição ao isolamento social e prejuízo da qualidade de vida relacionada à saúde (NASCIMENTO et al, 2016). A criança com microcefalia por SZKC já está sujeita a inúmeras comorbidades como problemas neurológicos e gastrointestinais, prevenir e tratar a obesidade e adiposidade nessas crianças é importante para garantir uma maior sobrevida, principalmente livre de morbidades associadas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo observacional no qual os aspectos clínicos e laboratoriais de pré-escolares, aos três anos de idade, com Síndrome da Zika Congênita com adiposidade, serão confrontados com dois grupos de comparação constituídos de pré-escolares com SZKC sem adiposidade e de pré-escolares com excesso de peso por causa presumivelmente exógena.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados todos os documentos obrigatórios, como TCLE para os pais ou responsáveis, carta de anuência dos setores envolvidos, Termo de compromisso e confidencialidade e carta de apresentação.

Recomendações:

As recomendações foram atendidas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Estudo de valor científico elevado uma vez que será avaliado o fenótipo da adiposidade nos pré-escolares portadores de microcefalia por Síndrome ZIKA e contribuirá para o diagnóstico, prevenção e/ou tratamento de morbidades

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1257161.pdf	09/01/2019 16:14:05		Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA.pdf	09/01/2019 16:13:48	Karla Sandra Plancó do Régo Vilar	Aceito

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermaria)
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.670-901
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2128-3743 E-mail: cep@ufpe@gmail.com

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -



Continuação do Parecer: 3.119.128

Outros	CARTA_RESPOSTA.pdf	09/01/2019 16:13:48	Calheiros	Aceito
Outros	CARTA_APRESENTACAO.pdf	09/01/2019 16:13:18	Karla Sandra Plancó do Régo Vilar Calheiros	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOKARLACEP.docx	09/01/2019 16:13:07	Karla Sandra Plancó do Régo Vilar Calheiros	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO.pdf	16/11/2018 12:11:31	Karla Sandra Plancó do Régo Vilar Calheiros	Aceito
Outros	HISTORICO.pdf	14/11/2018 02:26:04	Karla Sandra Plancó do Régo Vilar Calheiros	Aceito
Outros	TERMOPESQUISADOR.pdf	14/11/2018 02:25:35	Karla Sandra Plancó do Régo Vilar Calheiros	Aceito
Outros	LATTES_MARGARIDA.pdf	14/11/2018 02:24:45	Karla Sandra Plancó do Régo Vilar Calheiros	Aceito
Outros	LATTES_KARLA.pdf	14/11/2018 02:24:31	Karla Sandra Plancó do Régo Vilar Calheiros	Aceito
Outros	LATTES_JACQUELINE.pdf	14/11/2018 02:24:14	Karla Sandra Plancó do Régo Vilar Calheiros	Aceito
Outros	CARTAANUENCIAGASTRO.pdf	14/11/2018 02:23:34	Karla Sandra Plancó do Régo Vilar Calheiros	Aceito
Outros	CARTAANUENCIAENDOCRINO.jpg	14/11/2018 02:23:12	Karla Sandra Plancó do Régo Vilar Calheiros	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	14/11/2018 02:20:41	Karla Sandra Plancó do Régo Vilar Calheiros	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, s/n, 3º andar do prédio principal (enfermaria)
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.870-901
 UF: PE Município: RECIFE E-mail: cephoupe@gmail.com
 Telefone: (81)2126-3743

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -



Continuação do Protocolo: 3.119.128

RECIFE, 23 de Janeiro de 2019

Assinado por:
José Ângelo Rizzo
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermeias)
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.570-901
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 E-mail: cephufpe@gmail.com