

LARA GOMES SUHETT

**INFLAMAÇÃO SUBCLÍNICA NA INFÂNCIA: ASSOCIAÇÃO COM O RISCO  
CARDIOMETABÓLICO E CONSUMO ALIMENTAR (ESTUDO PASE)**

Dissertação apresentada à  
Universidade Federal de Viçosa,  
como parte das exigências do  
Programa de Pós-Graduação em  
Ciência da Nutrição, para obtenção  
do título de *Magister Scientiae*.

VIÇOSA  
MINAS GERAIS - BRASIL  
2019

**Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da  
Universidade Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

S947i  
2019      Suhett, Lara Gomes, 1993-  
            Inflamação subclínica na infância : associação com o risco  
            cardiometabólico e consumo alimentar (Estudo PASE) / Lara Gomes  
            Suhett. - Viçosa, MG, 2019.  
            xvi, 111 f. : il. ; 29 cm.

Inclui anexo.

Inclui apêndices.

Orientador: Juliana Farias de Novaes.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Crianças - Nutrição. 2. Inflamação. 3. Alimentos - Consumo.  
4. Síndrome metabólica. 5. Proteína C-Reativa. 6. Sistema  
cardiovascular - Doenças - Fatores de risco. I. Universidade Federal de  
Viçosa. Departamento de Nutrição e Saúde. Programa de Pós-  
Graduação em Ciência da Nutrição. II. Título.

CDD 22. ed. 613.2083

LARA GOMES SUHETT

**INFLAMAÇÃO SUBCLÍNICA NA INFÂNCIA: ASSOCIAÇÃO COM O RISCO  
CARDIOMETABÓLICO E CONSUMO ALIMENTAR (ESTUDO PASE)**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

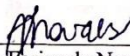
APROVADA: 26 de fevereiro de 2019.



Flávia Xavier Valente



Helen Hermans Miranda Hermsdorff  
(Coorientadora)



Juliana Varias de Novaes  
(Orientadora)

*A Deus, meus pais, irmã, Mateus, amigos e professores  
que tanto me apoiaram neste desafio.*

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus por abrir a porta do mestrado, por me capacitar, me dar forças e ter colocado tantas pessoas incríveis no caminho que tornaram a jornada ainda mais prazerosa. A Ele, toda honra e toda glória.

Agradeço também aos meus pais, Mariana e Jocemar, por me ensinarem tudo que sou, por todo o investimento até aqui, por serem exemplos de força e determinação em tudo na minha vida. Espero um dia ser metade do que vocês são e devolver em dobro tudo que me proporcionaram com tanto sacrifício.

À minha irmã Thais, que mesmo longe, participou de várias etapas comigo. Obrigada por se fazer tão presente na minha vida, vibrando a cada conquista.

Ao Mateus, meu namorado, que sempre me apoiou, incentivou e foi meu equilíbrio nos momentos mais difíceis, muito obrigada por acreditar tanto em mim.

Aos queridos amigos de Viçosa, por tornarem esses últimos anos mais leves e divertidos, Isabelle, Brenda, Ghéssica, Mariana, Marcela, Matheus, Arieta, Rodrigo, Rudolf, vocês são demais! Muito obrigada por tantos momentos inesquecíveis.

Ao GC, que me ensinou tanto sobre Jesus, que orou por mim e por todas as etapas a serem vencidas desde a graduação, por todos os momentos compartilhados, por todo o apoio, toda amizade e toda torcida, vocês têm toda a minha gratidão. Vocês são família e irmãos em Cristo. Sem vocês eu não teria chegado até aqui.

Às Pasetes, Mariana, Naruna, Luana, Mariane, Ana Paula e Alice, sou imensamente grata por toda ajuda, ensinamentos, amizade e apoio.

À minha querida orientadora Juliana, por todo incentivo, companheirismo, ensinamentos e amizade. Sou muito grata por aceitar me orientar, pela compreensão com todas as minhas limitações e pelos conselhos dados. Você é exemplo para mim e um grande presente de Deus na minha vida.

À professora Maria do Carmo, coorientadora, por todos os ensinamentos desde a graduação, pela atenção, pelas oportunidades e apoio ao projeto. Foi um prazer poder trabalhar com você.

À professora Helen, coorientadora, por todos os ensinamentos desde a graduação, incentivo, disponibilidade em me ajudar e contribuição com o projeto. Foi um prazer poder trabalhar com você.

À Flávia Xavier, por todos os ensinamentos, conselhos e amizade desde à graduação. Com certeza você contribuiu muito para minha formação acadêmica e pessoal até hoje.

Gratidão à todos os pais e crianças que participaram deste estudo, vocês foram essenciais para esta pesquisa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de mestrado.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e CNPq pelo financiamento deste estudo.

Ao Programa de Pós Graduação em Ciência da Nutrição e a Universidade Federal de Viçosa (UFV) ensino de excelência durante toda minha formação.

A todos que de alguma forma contribuíram para que chegasse até aqui, o meu muito obrigado.

## **BIOGRAFIA**

LARA GOMES SUHETT, filha de Jocemar Suhett da Silva e Mariana Gomes Suhett da Silva, nasceu em 03 de junho de 1993, em Vitória, ES.

Em março de 2011 ingressou no Curso de Nutrição da Universidade Federal de Viçosa (UFV), graduando-se nutricionista em janeiro de 2017.

Em março de 2017, iniciou no Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição da UFV, em nível de mestrado, submetendo-se a defesa da Dissertação em fevereiro de 2019.

Em setembro de 2017 iniciou a Pós-Graduação em Nutrição Clínica e Esportiva pelo Instituto de Pesquisas, Ensino e Gestão em Saúde, submetendo-se a conclusão em março de 2019.

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS, TABELAS E QUADROS.....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	x
RESUMO .....	xiii
ABSTRACT .....	xv
1. INTRODUÇÃO GERAL .....	1
1.1 REFERÊNCIAS .....	3
2. REVISÃO DA LITERATURA .....	5
2.1 Obesidade e inflamação subclínica.....	5
2.2 Proteína C reativa.....	6
2.3 Fatores Associados à Inflamação subclínica.....	7
2.3.1 <i>Proteína C Reativa e marcadores cardiometabólicos na infância</i> .....	7
2.3.2 <i>Proteína C Reativa, características sociodemográficas e comportamentais</i> ..	8
2.3.3 <i>Proteína C Reativa e consumo alimentar</i> .....	10
2.4 REFERÊNCIAS .....	12
3. JUSTIFICATIVA.....	20
4. OBJETIVOS.....	21
4.1 Objetivo Geral.....	21
4.2 Objetivos Específicos .....	21
5. METODOLOGIA GERAL .....	22
5.1 Características do estudo .....	22
5.2 Delineamento e local do estudo PASE .....	22
5.3 Casuística .....	22
5.4 Cálculo amostral .....	23
5.4.1 <i>Processo de amostragem</i> .....	23
5.5 Aspectos éticos .....	24
5.6 Estudo piloto .....	24
5.7 Coleta de dados .....	24
5.8 Variáveis do estudo.....	27
5.8.1 <i>Fatores de risco cardiometabólico</i> .....	27
5.8.2 <i>Fatores sociodemográficos, maternos e comportamentais</i> .....	31
5.8.3 <i>Avaliação do consumo alimentar</i> .....	32

5.9 Retorno aos participantes .....	34
5.10 Análises Estatísticas.....	34
5.11 REFERÊNCIAS .....	37
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	40
6.1 Artigo original 1.....	41
6.2 Artigo original 2.....	67
6.3 Artigo original 3.....	88
7. CONCLUSÕES GERAIS .....	96
8. FINANCIAMENTO.....	97
9. APÊNDICES.....	98
Apêndice 1 – Número total de alunos matriculados nos 3º e 4º anos de escolas públicas e privadas do município de Viçosa-MG. ....	98
Apêndice 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	99
Apêndice 3 – Questionário semi-estruturado.....	101
Apêndice 4 – Recordatório 24 horas.....	105
Apêndice 5 – Avaliação antropométrica, clínica e bioquímica .....	106
Apêndice 6 - Ficha de retorno e orientações nutricionais dadas às crianças e responsáveis.....	108
10. ANEXOS .....	111
ANEXO 1 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa .....	111

## LISTA DE FIGURAS, TABELAS E QUADROS

<b>METODOLOGIA GERAL</b>	<b>Página</b>
Figura 1. Representação esquemática do recrutamento, seleção e coleta de dados dos participantes do estudo PASE, Viçosa -MG, 2015.	26
Quadro 1. Valores em <i>escore-z</i> para classificação do estado nutricional pelo índice IMC/idade, de crianças de 5 a 10 anos.	27
Quadro 2. Pontos de corte para classificação da gordura corporal.	28
Quadro 3. Pontos de corte para classificação da pressão arterial de crianças.	29
Quadro 4. Exemplificação dos alimentos incluídos nos grupos alimentares segundo o grau de processamento.	34
<b>ARTIGO ORIGINAL 1</b>	
Table 1. Traditional cardiometabolic risk factors of children according to serum hs-CRP concentration. Viçosa, MG, Brazil, 2015.	60
Table 2. Nontraditional cardiometabolic risk factors of children according to serum hs-CRP concentration. Viçosa, MG, Brazil, 2015.	62
Table 3. Spearman's correlation between serum hs-CRP concentration and anthropometric, biochemical and clinical parameters in children, Viçosa-MG, Brazil, 2015.	63
Table 4. Crude and adjusted Odds Ratios (OR) of the association between serum hs-CRP concentrations and cardiometabolic risk factors in children, Viçosa-MG, Brazil, 2015.	64
Figure 1. Mean serum hs-CRP concentration (dependent variable) according the accumulation of altered (a) traditional cardiometabolic risk factors, (b) metabolic syndrome components, (c) nontraditional cardiometabolic risk factors, (d) risk factors from the final regression model in children, Viçosa -MG, Brazil, 2015. Multiple linear regression (* $P < 0.05$ ) adjusted for age, sex, color of skin, income, and sedentary behavior.	65
<b>ARTIGO ORIGINAL 2</b>	
Tabela 1. Características sociodemográficas, maternas e comportamentais das crianças segundo as concentrações séricas da PCR em crianças.	83

Viçosa, MG, Brasil, 2015.

Tabela 2.	Consumo de grupos alimentares segundo as concentrações séricas da PCR em crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015.	84
Tabela 3.	Principais subgrupos de alimentos <i>in natura</i> , processados e UPF mais consumidos pelas crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015.	85
Figura 1.	Consumo dos subgrupos de UPF ((a) carnes processadas (>P90=43,90g/dia) e (b) guloseimas (>P90=94,20g/dia)) segundo as concentrações séricas da PCR das crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015. Qui-quadrado de Pearson (* $P<0,05$ ).	86
Tabela 4.	Odds ratios (OR) brutas e ajustadas da associação da concentração sérica da PCR com o consumo de grupos alimentares em crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015.	87

### ARTIGO ORIGINAL 3

Table 1.	Sociodemographic, anthropometric and biochemical variables according to calcium intake among urban schoolchildren aged 8-9 years ( $n$ 350), Viçosa, MG, Brazil, 2015.	90
Table 2.	Main food items consumed that contributed to calcium intake by urban schoolchildren aged 8-9 years ( $n$ 350), Viçosa, MG, Brazil, 2015.	91
Table 3.	Sociodemographic, anthropometric and biochemical variables according to tertile of calcium intake among urban schoolchildren aged 8-9 years ( $n$ 350), Viçosa, MG, Brazil, 2015.	91
Figure 1.	Mean serum concentration of C- reactive protein (CRP) according to tertile of calcium intake among urban schoolchildren aged 8-9 years ( $n$ 350), Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015. <sup>a, b</sup> Mean values with unlike superscript letters were significantly different: $P=0.012^*$ . $P<0.05^*$ (ANOVA. <i>Post-Hoc</i> Tukey).	91
Table 4.	Crude and adjusted prevalence ratios (PR) of the associations between calcium consumption tertile and cardiometabolic markers among urban schoolchildren aged 8-9 years ( $n$ 350), Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015.	92

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

% BF	<i>Body fat percentage</i>
ABESO	Associação Brasileira de Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AGL	Ácidos graxos livres
AI	<i>Adequate Intake</i>
AMDR	<i>Acceptable Macronutrient Distribution Ranges</i>
ANOVA	Análise de Variância
ApoA1	Apolipoproteína A
ApoB	Apolipoproteína B
ApoB/ApoA1	Rezão ApoB/ApoA1
Ca	Cálcio
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DXA	<i>Dual Energy X-ray Absorptiometry</i>
EAR	<i>Estimated Average Requirement</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EROs	Espécies reativas de oxigênio
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FHC (HTGWP)	Fenótipo cintura-hipertrigliceridêmica
g	Gramas
g/dia	Gramas/dia
h/dia (h/day)	Horas por dia
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica

HDL-c	<i>High Density lipoproteins</i>
HOMA-IR	Homeostase da resistência à insulina
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC (CI)	Intervalo de Confiança
IG	Índice glicêmico
IL-6	Interleucina-6
IMC (BMI)	Índice de Massa Corporal
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
kcal	Quilocalorias
LDL-c	<i>Low Density lipoproteins</i>
MG	Minas Gerais
mg	Miligramas
mL	Militros
MUFA	Gordura monoinsaturada
n	Tamanho amostral
Nº	Número
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
<i>P</i>	Nível de Significância (Probabilidade)
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PASE	Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar
PC (WP)	Perímetro da Cintura

PCR (CRP)	Proteína C reativa
PCR-us (hs-CRP)	Proteína C reativa ultrasensível
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
PP (NP)	Perímetro do Pescoço
PUFA	Gordura poli-insaturada
R24H	Recordatório 24 horas
RCE (WHtR)	Relação cintura estatura
RI	Resistência à insulina
RP	Razão de Prevalência
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SM (MetS)	Síndrome metabólica
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Science®</i>
TACO	Tabela Brasileira de Composição dos Alimentos
CT (TC)	Colesterol total
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
UFV	Universidade Federal de Viçosa
UPF	Alimentos Ultraprocessados
USDA	Tabela de Composição dos Alimentos do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos
Vitamina B1	Tiamina
Vitamina B2	Riboflavina
Vitamina B3	Niacina
Vitamina B6	Piridoxina
WHO	<i>World Health Organization</i>

## RESUMO

SUHETT, Lara Gomes, M.Sc. Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2019. **Inflamação subclínica na infância: Associação com o risco cardiometabólico e consumo alimentar (Estudo PASE).** Orientadora: Juliana Farias de Novaes. Coorientadoras: Helen Hermana Miranda Hermsdorff e Maria do Carmo Gouveia Peluzio.

**Introdução:** A concentração sérica da proteína C reativa (PCR) é considerada um importante marcador inflamatório e, quando aumentada, está associada ao maior risco cardiometabólico em adultos. Entretanto, estudos sobre a inflamação subclínica e seus fatores associados com a população infantil ainda são escassos. **Objetivo:** Avaliar a concentração sérica da PCR ultrasensível (PCR-us) e identificar fatores associados em crianças de Viçosa-MG. **Metodologia:** Trata-se de um estudo transversal com amostra representativa de crianças com 8 e 9 anos, matriculadas em todas escolas da área urbana do município de Viçosa - MG. Foram excluídas do estudo as crianças com processo inflamatório agudo ( $PCR \geq 10\text{mg/L}$ ), sendo a amostra constituída por 350 crianças. Os Termos de Consentimento Livre e Esclarecidos (TCLE) foram assinados pelos pais das crianças participantes. Os dados sociodemográficos, dos pais e comportamentais foram coletados por meio de questionário semiestruturado. Medidas antropométricas, de composição corporal, clínica e metabólicas foram aferidas para avaliação do risco cardiometabólico. As crianças com a PCR acima do percentil 90 da amostra ( $\geq 1,82\text{mg/L}$ ) foram classificadas com valores aumentados e potencial inflamação subclínica. Realizou-se avaliação do consumo alimentar por meio de três recordatórios 24 horas (R24H). A análise dos dados dietéticos foi realizada utilizando o *software Diet Pro® 5i*, versão 5.8. Os alimentos foram classificados de acordo com seu grau de processamento, bem como foram agrupados em subgrupos, visando identificar aqueles que mais contribuir am para o consumo de alimentos *in natura* e minimamente processados, processados e ultraprocessados (UPF). Os nutrientes foram ajustados pela energia pelo método residual. As análises estatísticas foram realizadas nos *softwares Statistical Package for the Social Science®* versão 21 (SPSS Inc., Chicago, IC, USA) e *Stata* versão 13 (StataCorp LP). O nível de significância estatística considerado foi de 5%. **Resultados:** A média da concentração sérica da PCR foi de 0,62 ( $\pm 1,44$ ) mg/L. As crianças com a presença de fatores tradicionais de risco cardiometabólico (excesso de peso, gordura ginóide e androide aumentados), componentes da síndrome metabólica

(SM) (obesidade abdominal, HDL-c baixa e hiperglicemia) e fatores de risco não tradicionais (concentrações séricas elevadas de ácido úrico, homocisteína e apoB), apresentaram maiores chances de ter a PCR aumentada. Também foi observada associação positiva entre a PCR e o acúmulo de fatores de risco cardiometabólico e dos componentes da SM. As variáveis sociodemográficas e maternas não se associaram à PCR. Observou-se uma maior frequência de PCR aumentada entre as crianças que realizavam mais de 5 refeições por dia. Sobre o consumo alimentar, as crianças com baixa ingestão de alimentos *in natura*, bem como aquelas com elevada ingestão de UPF, como guloseimas e carnes processadas, apresentaram maiores chances de terem a PCR aumentada. Além disso, 97,4% das crianças apresentaram baixa ingestão de cálcio, principalmente aquelas com menor renda, não brancas e estudantes de escola pública. As crianças com menor ingestão de cálcio (1º tercil) apresentaram maiores prevalências de PCR aumentada, perímetro da cintura em risco e menor prevalência de LDL aumentada. **Conclusão:** Neste estudo, as crianças com fatores de risco cardiometabólico (tradicionais, não tradicionais e componentes da SM) apresentaram maiores chances de ter PCR aumentada, indicando a ocorrência precoce de alterações cardiometabólicas e sua relação com a inflamação subclínica já nas fases iniciais da vida. A baixa ingestão de alimentos *in natura*, elevada de UPF, e baixa ingestão de cálcio da dieta, também estão associados a maior chance de ter PCR aumentada, demonstrando a importância de hábitos alimentares saudáveis e consumo de alimentos fontes de cálcio para a prevenção da inflamação subclínica desde a infância.

## ABSTRACT

SUHETT, Lara Gomes, M.Sc. Universidade Federal de Viçosa, February, 2019. **Subclinical inflammation in childhood: Association with cardiometabolic risk and food consumption (PASE study).** Adviser: Juliana Farias de Novaes. Co-Advisers: Helen Hermana Miranda Hermsdorff and Maria do Carmo Gouveia Peluzio.

**Introduction:** The serum C-reactive protein (CRP) concentration is considered an important inflammatory marker and it is associated with increased cardiometabolic risk in adults. However, studies investigating the subclinical inflammation and its associated factors with the infant population are still scarce. **Objective:** To evaluate the serum high sensitive CRP (hs-CRP) and identify its associated factors in children of Viçosa-MG. **Methods:** This is a cross-sectional study with a representative sample of children with 8 and 9 years old, enrolled in all schools in the urban area of Viçosa-MG. Children with acute inflammatory process (CRP  $\geq$  10 mg/L) were excluded from the study, resulting in a total sample of 350 children. The Written Informed Consent was signed by the parents of the children. The sociodemographic, parents, and behavioral data were collected through a semi-structured questionnaire. Anthropometric, body composition, metabolic and clinical measurements were evaluated for cardiometabolic risk assessment. Children with CRP above 90 percentile of the sample ( $\geq$  1.82mg/L) were classified with increased values and potential subclinical inflammation. Food consumption was assessed through three 24 h dietary recalls. The dietary data analysis was performed using the Diet Pro <sup>®</sup> 5i software, version 5.8. The foods items were classified according to its degree of processing, as well as were grouped into subgroups, in order to identify those who contributed the most to the consumption of fresh, processed and ultra-processed food (UPF). Nutrients were energy-adjusted by the residual method. Statistical analysis was carried out using the software Statistical Package for the Social Science <sup>®</sup> version 21 (SPSS Inc., Chicago, USA) and Stata version 13 (StataCorp LP). The statistical significance level of 5% was adopted. At the end of the data collection, all the children received the results of their exams and evaluations with the appropriate nutritional orientations aiming to improve health and the quality of life. **Results:** The average of serum CRP concentration was 0.62 ( $\pm$  1.44) mg/L. Children with the presence of traditional cardiometabolic risk factors (excess of weight, increased gynoid and android fat), components of the metabolic syndrome (MetS) (abdominal obesity, low HDL-c and hyperglycemia) and nontraditional

cardiometabolic risk factors (high serum uric acid, homocysteine and apoB), showed higher chances of having increased CRP. Also, a positive association was observed between the CRP and the accumulation of cardiometabolic risk factors, as well as with MetS components. Sociodemographic and maternal variables were not associated to CRP. There was a higher prevalence of increased CRP among the children who ate more than 5 meals per day. About the food consumption, children with low intake of fresh foods, as well as those with increased intake of UPF, like sweets and processed meats, presented higher chances of having increased CRP. In addition, 97.4% of the children presented low calcium intake, especially those with lower income, non-white children and public-school students. Children with the lowest calcium intake (1<sup>st</sup> tertile) showed higher prevalence of increased waist circumference, elevated CRP, and lower prevalence of increased LDL. **Conclusion:** In this study, children with cardiometabolic risk factors (traditional, non-traditional and components of MetS) were more likely to have increased CRP, indicating the early occurrence of cardiometabolic alterations and their relation to subclinical inflammation already in the early stages of life. Low intake of fresh foods, elevated UPF, and low calcium intake, are also associated with a higher chances of having increased CRP, demonstrating the importance of having healthy eating habits and the consumption of calcium food sources for the prevention of subclinical inflammation since childhood.

## 1. INTRODUÇÃO GERAL

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2014), a obesidade infantil é um dos problemas de saúde mais sérios do século 21, afetando principalmente países em desenvolvimento. As causas do excesso de peso na infância são complexas e multifatoriais, envolvendo aspectos genéticos, de estilo de vida, do consumo alimentar e condições socioeconômicas (GURNANI et al., 2015). Além disso, crianças obesas possuem maior risco de apresentarem precocemente e também na vida adulta, alterações cardiometabólicas, como doenças cardiovasculares (DCV), resistência à insulina (RI), estresse oxidativo, aterosclerose e inflamação subclínica (WHO, 2018; REYES et al., 2011; GURAN et al., 2007).

A obesidade e o excesso de gordura corporal estão relacionados à inflamação subclínica porque o tecido adiposo atua como órgão endócrino secretando citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Essas citocinas, por sua vez, estimulam a produção de proteínas de fase aguda pelo fígado, principalmente a proteína C reativa (PCR) (GALIC et al., 2010). A PCR é o principal marcador de inflamação sistêmica e está relacionado a obesidade e outros fatores de risco cardiovascular em adultos (SBC, 2017). Entretanto, pesquisas que avaliaram a concentração sérica da PCR e sua relação com risco cardiometabólico na população pediátrica são escassas (LOURENÇO et al., 2014; NAPPO et al., 2013; TELES et al., 2012; KIM et al., 2010).

Outros fatores que parecem influenciar no desenvolvimento de distúrbios cardiometabólicos e inflamação subclínica, inclusive na infância, são os aspectos sociodemográficos e comportamentais, como a menor renda, baixa escolaridade e o comportamento sedentário (LIU et al., 2017; OLDEWAGE-THERON; KRUGER, 2016; GABEL et al., 2015). Apesar dos estudos ainda serem limitados, estes são importantes determinantes da saúde (MARMOT, 2015), e, portanto, é necessária a realização de mais investigações visando identificar os fatores associados à inflamação subclínica e seus respectivos efeitos sobre a saúde já nas fases iniciais da vida.

O consumo alimentar é outro importante fator de risco modificável na etiologia da obesidade e existem evidências de que a dieta pode contribuir para o estado inflamatório (SILVEIRA et al., 2018; MINIHANE et al., 2015). O consumo frequente

de ultraprocessados ricos em açúcar e gorduras, e ingestão menos frequente de frutas e vegetais, estão associados uma maior chance de ter a PCR aumentada (GONZÁLEZ-GIL et al., 2017; GONZÁLEZ-GIL et al., 2015), assim como o consumo inadequado de macronutrientes (NAVARRO et al., 2017; ACOSTA et al., 2017). Contudo, outras pesquisas demonstraram resultados controversos (OLDEWAGE-THERON; KRUGER, 2017; BIBILONI et al., 2013; AU et al., 2012). Diante disso, observa-se que as consequências de hábitos alimentares inadequados em marcadores inflamatórios de crianças mais jovens não estão bem esclarecidas na literatura científica.

Este estudo é um dos poucos conduzidos em países em desenvolvimento a avaliar a relação entre a PCR e seus fatores associados na infância. Além disso, segundo nosso conhecimento, não foram encontrados estudos com crianças avaliando a associação entre a PCR e fatores de risco cardiometabólico não tradicionais, bem como sua associação com o consumo de alimentos classificados de acordo com o grau de processamento.

Acredita-se que a PCR aumentada esteja associada às alterações do estado nutricional e ao acúmulo de fatores de risco cardiometabólico nas crianças. Espera-se ainda, que piores condições sociodemográficas, o comportamento sedentário e o consumo alimentar inadequado, influenciem no aumento da concentração sérica da PCR nesta população.

## 1.1 REFERÊNCIAS

ACOSTA, M.E.H.; CISNEROS, J.R.C.; MOLINA, R.D. et al. Asociación de la proteína C-reactiva ultrasensible con la composición de la dieta en niños escolares mexicanos. **Invest Clin**, v.58, n.1, p.44 - 55, 2017.

AU, L.E.; ECONOMOS, C.D; GOODMAN, E. et al. Dietary Intake and Cardiometabolic Risk in Ethnically Diverse Urban Schoolchildren. **J Acad Nutr Diet**, v.112, p.1815-1821, 2012.

BIBILONI, M.M.; MAFFEIS, C.; LLOMPART, I. et al. Dietary factors associated with subclinical inflammation among girls. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 67, p.1264–1270, 2013.

FALUDI, A. A.; IZAR, M. C. O.; SARAIVA, J. F. K. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 2, Supl.1, p.1-76, 2017.

GABEL, L.; RIDGERS, N.D.; GATTA, P.A.D. et al. Associations of sedentary time patterns and TV viewing time with inflammatory and endothelial function biomarkers in children. **Pediatric Obesity**, v.11, p.194–201, 2015.

GALIC, S.; OAKHILL, J.S.; STEINBERG, G.R. Adipose tissue as an endocrine organ. **Mol Cell Endocrinol**, v. 316, p.129–39, 2010.

GONZÁLEZ-GIL, E.M; SANTABÁRBARA, J.; RUSSO, P. et al. Food intake and inflammation in European children: the IDEFICS study. **Eur J Nutr**, v.55, n.8, p. 2459-68, 2015.

GONZÁLEZ-GIL, E.M; TOGNON, G.; LISSNER, L. et al. Prospective associations between dietary patterns and high sensitivity C-reactive protein in European children: the IDEFICS study. **Eur J Nutr**, 2017.

GURAN, O.; AKALIN, F.; AYABAKAN, C. et al. High-sensitivity C-reactive protein in children at risk for coronary artery disease. **ActaPædiatrica**, v.96, p. 1214–1219, 2007.

GURNANI, M.; BIRKEN, C.; HAMILTON, J. Childhood obesity: Causes, consequences, and management. **Pediatr Clin North Am**, v. 62 p. 821-40, 2015.

KIM, J.; RAKESH, B.; LEILA, K. et al. Insulin Sensitivity, Serum Lipids, and Systemic Inflammatory Markers in School-Aged Obese and Nonobese Children. **International Journal of Pediatrics**, 2010.

LIU, R.S.; AIELLO, A.E.; MENSAH, F.K. et al. Socioeconomic status in childhood and C reactive protein in adulthood: a systematic review and meta-analysis. **Epidemiol Community Health**, v.0, p.1-10, 2017.

LOURENÇO, B.H.; CARDOSO, M.A.; ACTION Study Team. C-reactive protein concentration predicts change in body mass index during childhood. **PLoS One**, v. 9, n. 3, p. e90357, 2014.

MARMOT, M. The health gap: the challenge of an unequal world. **Lancet**, v. 386, p. 2442-4, 2015.

MINIHANE, A.M.; VINOY, S.; RUSSELL, W.R. et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: Current research evidence and its translation. **Br. J. Nutr.**, v.114, p.999–1012, 2015.

NAPPO, A.; LACOVIELLO, L.; FRATERMAN, A. et al. High-sensitivity C-reactive Protein is a Predictive Factor of Adiposity in Children: Results of the Identification and prevention of Dietary- and lifestyle-induced health Effects in Children and Infants (IDEFICS) Study. **Journal of the American Heart Association**, v.2, p. 1-8, 2013.

NAVARRO, P.; DIOS, O.; JOIS, A. et al. Vegetable and Fruit Intakes Are Associated with hs-CRP Levels in Pre-Pubertal Girls. **Nutrients**, v.9, n.3, p.1-10, 2017.

OLDEWAGE-THERON; KRUGER. The association between diet quality and subclinical inflammation among children aged 6–18 years in the Eastern Cape, South Africa. **Public Health Nutrition**, v.20, n.1, p. 102-111, 2016.

REYES, M.; GAHAGAN, S.; DIAZ, E. et al. Relationship of adiposity and insulin resistance mediated by inflammation in a group of overweight and obese Chilean adolescents. **Nutr J**, v. 10, n.4, 2011.

SILVEIRA, B.K.S.; OLIVEIRA, T.M.S.; ANDRADE, P.A. et al. Dietary Pattern and Macronutrients Profile on the Variation of Inflammatory Biomarkers: Scientific Update. **Cardiology Research and Practice**, p. 1-19, 2018.

TELES, A.; REGO, C.; DIAS, C. et al. C-reactive protein: a marker of adiposity or cardiometabolic comorbidities of paediatric obesity? **Public Health Nutrition**, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **World health statistics 2014**. Geneva: WHO, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Obesity and Overweight. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>> Acesso em: 04 nov. 2018.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### *2.1 Obesidade e inflamação subclínica*

Nos últimos anos, tem-se observado um crescente aumento na prevalência de sobrepeso e obesidade infantil, sendo este um problema mundial de saúde pública (WHO, 2018; ABESO, 2016; ONIS et al, 2007). Considerando um panorama global, em 2016, mais de 340 milhões de crianças e adolescentes com idade entre 5-19 anos tinham sobrepeso e obesidade (WHO, 2018). Segundo os dados mais recentes da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF-2008-2009), 34,8% e 32% dos meninos e meninas de 5-9 anos de idade, respectivamente, apresentaram excesso de peso no Brasil (IBGE, 2011), corroborando com os resultados observados pelo grupo de Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar (PASE-2015), em que 35,2% das crianças de 8 e 9 anos tinham excesso de peso, sendo 33,9% entre os meninos e 36,3% entre as meninas (CASTRO et al., 2018; SUHETT et al., 2018). Ainda, 48,3% das crianças avaliadas pelo grupo PASE apresentavam excesso de gordura corporal (SUHETT et al., 2018).

Este cenário é alarmante, uma vez que indivíduos com excesso de peso, caracterizado pelo acúmulo de gordura corporal (WHO, 1998), também apresentam um quadro de inflamação subclínica (SIERVO et al., 2012; KIM et al., 2010). Isto porque o tecido adiposo atua como órgão endócrino e apresenta quantidade elevada de macrófagos que podem ter ação pró ou anti-inflamatória (DONATH; SHOELSON, 2011).

Os macrófagos M1 são responsáveis por secretar citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF- $\alpha$ . Em contrapartida, os macrófagos M2 secretam substâncias anti-inflamatórias, como a adiponectina (ARNAIZ et al., 2010). Indivíduos obesos apresentam alterações na composição desses macrófagos, convertendo macrófagos M2 em M1, bem como recrutando os macrófagos M2 para o interior do tecido. Além disso, o excesso de tecido adiposo também está relacionado a síntese e secreção de outras moléculas pró-inflamatórias como a leptina e a PCR (ALVARADO; ROITZ, 2012; KELESIDIS et al., 2012). Dessa forma, na presença de obesidade, observa-se um maior predomínio de macrófagos M1 levando possivelmente a um quadro inflamatório crônico subclínico (OSBORN; OLEFSKY, 2012; SBARBATI et al., 2006).

Existem evidências que a inflamação crônica induzida pela obesidade contribui para a patogênese de doenças cardiovasculares (KIM et al., 2010; BORGES et al.,

2007), e está relacionada à presença de fatores de risco cardim metabólico (MURAMOTO et al., 2016; GANGULI et al., 2010), a marcadores de estresse oxidativo (MONTEIRO et al., 2012; LITWIN et al., 2010) e ativação de mecanismos relacionados ao processo aterosclerótico (LAZAROU et al., 2010; SILVA et al., 2009; LIBBY, 2002). Além disso, o excesso de gordura corporal na infância está associado ao maior risco de obesidade e de doenças inflamatórias na fase adulta (ATTARD et al., 2013; SINAIKO, 2012).

Estudos sobre a inflamação subclínica oriunda da obesidade com a população pediátrica vem aumentando nos últimos anos (LOURENÇO et al., 2014; NAPPO et al., 2013; TELES et al., 2012; KIM et al., 2010). Entretanto, ainda é necessária a realização de mais pesquisas, visando o desenvolvimento de novas estratégias de prevenção e controle da obesidade e de comorbidades associadas.

## ***2.2 Proteína C reativa***

A PCR é uma proteína plasmática de fase aguda sintetizada principalmente pelos hepatócitos sob o estímulo de citocinas pró-inflamatórias, também podendo ser produzida pelos adipócitos. Na presença de trauma, infecção ou inflamação, essa proteína eleva-se rapidamente, dessa forma, constitui um indicador importante de processos inflamatórios (BERG; SCHERER, 2005; VAN LEEUWEN; VAN RIJSWIJK, 1994). Valores normais da PCR convencional são aqueles menores do que 10mg/L, significando ausência de infecção, dano tecidual ou doença inflamatória (FDA, 2005).

Em relação às suas funções no organismo, a PCR é responsável por reduzir a disponibilidade do óxido nítrico, estimular a liberação de IL-6 e TNF- $\alpha$ , a expressão de moléculas de adesão bem como a apoptose de células endoteliais, elevar a captação de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e está envolvida na proliferação e migração de células do tecido muscular liso (LEMIEUX et al., 2011).

Quando avaliada pelo método de aferição altamente sensível, elevações moderadas da concentração sérica da proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) podem prever, de forma independente, alterações cardiometabólicas em adultos e está relacionada ao desenvolvimento da aterosclerose (GANGULI et al, 2010; BISOENDIAL et al, 2010; LIBBY et al, 2002; RIDKER et al, 2000).

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2017), indivíduos adultos com a PCR maior que 2mg/L apresentam alto risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, entretanto, ainda não existe um ponto de corte estabelecido para população infantil.

### ***2.3 Fatores Associados à Inflamação subclínica***

#### ***2.3.1 Proteína C Reativa e marcadores cardiometabólicos na infância***

A obesidade está amplamente relacionada a inflamação subclínica, que pode ser um importante link para o desenvolvimento de outras comorbidades associadas, como a RI, diabetes mellitus, dislipidemia e síndrome metabólica (SM) (REYES et al., 2011; SILVA et al., 2010; GURAN et al., 2007). O excesso de tecido adiposo aumenta a secreção de citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF- $\alpha$ ) que interferem na sinalização da insulina, na função endotelial e no metabolismo pós-prandial, bem como na redução de citocinas anti-inflamatórias (adiponectina) (GALIC et al., 2010). A IL-6 e o TNF- $\alpha$  também estimulam a produção de PCR pelas células do fígado, que em concentrações elevadas, pode identificar indivíduos em risco cardiovascular (SBC, 2017).

Em 2000, foi realizado o primeiro estudo que avaliou a relação entre a obesidade e a inflamação em crianças. O estudo contemplou 699 crianças com 10 e 11 anos e observaram que a PCR era 270% maior entre aquelas com maior peso (COOK et al., 2000). Desde então, alguns pesquisadores tentam elucidar a relação entre a inflamação subclínica e alterações cardiometabólicas na população pediátrica. Foram observadas correlações positivas entre a PCR e fatores de risco tradicionais (BALAGOPAL et al., 2011), como o Índice de Massa Corporal (IMC) (GIANNINI et al., 2017; SIERVO et al., 2012; AL-DAGHRI et al., 2014) e o perímetro da cintura (PC) (LAZAROU et al., 2010; SORIANO-GUILLÉN et al., 2008).

Ainda, Cardoso et al. (2014) em seu estudo com crianças e adolescentes de 2-18 anos, observaram que a PCR esteve associada a obesidade, PC aumentado, hipertrigliceridemia e RI. Outra pesquisa recente com adolescentes avaliou a relação da PCR com componentes da síndrome metabólica (SM), dentre eles o PC, lipoproteína de alta densidade (HDL-c), triglicérides, pressão arterial e glicemia de jejum, demonstrando que indivíduos com estes marcadores alterados apresentam mais chance de ter o marcador inflamatório aumentado. Além disso, o acúmulo desses componentes esteve associado a maior PCR (GIANNINI et al., 2017). Todavia, os resultados ainda

são controversos (OLDEWAGE-THERON; KRUGER, 2016; BALAS-NAKASH et al., 2013) e pouco se sabe sobre sua relação com os fatores de risco não tradicionais (BALAGOPAL et al., 2011).

Existem evidências de que a inflamação tem papel essencial para o início e progresso da placa de ateroma (RODRÍGUEZ et al., 2009), uma vez que a concentração sérica da PCR aumentada pode acarretar efeitos adversos no endotélio vascular que, juntamente com as alterações cardiometabólicas, podem favorecer o desenvolvimento da aterosclerose (MONTEIRO et al., 2012; LAZAROU et al., 2010; GURAN et al., 2007). Além disso, apesar de ser uma doença frequentemente observada em adultos, a formação de placas de aterosclerose pode se iniciar na infância oriunda da disfunção endotelial e desenvolvimento de estrias gordurosas, sendo esta a primeira etapa para o início do processo aterosclerótico (CHISSINI et al., 2014; CASSIANA et al., 2011; SANTOS et al., 2008).

Dessa forma, observa-se que alterações metabólicas podem influenciar a inflamação subclínica e vice-versa, portanto, a avaliação da PCR parece ser uma ferramenta útil para a detecção precoce de crianças em maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares no futuro.

### ***2.3.2 Proteína C Reativa, características sociodemográficas e comportamentais***

A condição socioeconômica é um importante determinante da saúde na vida adulta (MARMOT, 2015) e o mesmo tem sido demonstrado a partir da infância como um potente preditor de fatores de risco cardiometabólico e desenvolvimento de doenças futuras (STRINGHINI et al., 2011; GALO BARDES et al., 2008). Liu et al. (2017) em sua meta-análise concluíram que o menor nível socioeconômico na infância, predominantemente quantificado pela escolaridade e ocupação dos pais, esteve associado ao aumento moderado da PCR (25% maior) na fase adulta em comparação com o grupo referência. Ainda, Pedersen et al. (2017), demonstraram que mulheres na pós-menopausa com maior escolaridade, renda e prestígio ocupacional apresentavam menores concentrações da PCR, sugerindo que a escolaridade pode influenciar nesta proteína por meio do aumento da renda e posição socioeconômica.

Além disso, regiões de baixa e média renda apresentam desigualdades sociais e de saúde que acarretam em elevadas prevalências de crianças com deficiência de

nutrientes, resultando em consequências para o desenvolvimento físico adequado, sistema imune debilitado e estado inflamatório (BARROS et al., 2010). Estudos recentes com a população pediátrica têm demonstrado associação inversa entre a concentração sérica da PCR e fatores sociodemográficos como a renda familiar, número de quartos e presença de banheiros na casa, escolaridade e profissão dos pais (OLDEWAGE-THERON; KRUGER, 2016; LOURENÇO et al., 2014; HOWE et al., 2013). Contudo, as pesquisas que avaliaram tal relação são insuficientes.

Ao que se refere ao estilo de vida, o comportamento sedentário é considerado fator de risco para o desenvolvimento de doenças em crianças e adolescentes (MILAGRES et al., 2017; SAUNDERS et al., 2013). Estudo com as crianças de 8 e 9 anos do grupo PASE demonstrou que 47,6% delas apresentaram o comportamento sedentário, classificadas por um tempo de tela maior que 2 horas por dia (FILGUEIRAS et al., 2018; AAP, 2013). Pesquisas com a população pediátrica sugerem que comportamentos sedentários (atividades sentadas ou deitadas) estão associados ao aumento do risco cardiometabólico, independente da obesidade abdominal ou prática de atividade física (CLIFF et al., 2013; DANIELSEN et al., 2011; SARDINHA et al., 2008).

Considerando a inflamação subclínica, Martínez-Gomez et al. (2012) avaliaram a relação entre o comportamento sedentário e marcadores inflamatórios em adolescentes, entretanto, não observou associação significativa entre as variáveis após os ajustes realizados. Os autores sugeriram que os efeitos do sedentarismo na saúde podem não ser observados até a fase adulta, uma vez que a exposição ao sedentarismo aumenta da infância até idades avançadas. Em contrapartida, outro estudo realizado com crianças de 7-10 anos demonstrou que a prática de assistir televisão esteve negativamente associada a vários marcadores inflamatórios incluindo a PCR, mesmo após ajuste por sexo, atividade física, PC e densidade da dieta (GABEL et al., 2015).

Existem evidências demonstrando que a omissão do café da manhã está associada ao maior risco de obesidade e alterações cardiometabólicas na infância (OKADA et al., 2018; CAYRES et al., 2016), além de ser mediada pelo tempo gasto em atividades sedentárias (AMIGO-VÁZQUEZ et al., 2016). Entretanto, não foram encontrados estudos avaliando a relação entre o consumo de café da manhã e a inflamação subclínica.

Considerando que os aspectos sociodemográficos, econômicos e comportamentais vem sendo associados à obesidade na população infantil, e sabe-se que o excesso de peso é fator de risco para inflamação subclínica, torna-se relevante para saúde pública avaliar a relação entre esses parâmetros e a concentração sérica da PCR em idades precoces.

### **2.3.3 Proteína C Reativa e consumo alimentar**

Nos últimos anos, o padrão alimentar em nível mundial tem sofrido modificações, em que o consumo de alimentos *in natura*, fontes de vitaminas e minerais, está diminuindo, ao passo que a ingestão de produtos ultraprocessados ricos em açúcar e gorduras vem aumentando consideravelmente (SOLDATELI et al., 2016; BARCELOS et al., 2014; MONTEIRO et al., 2010). No Brasil, a Pesquisa Brasileira de Orçamentos Familiares verificou um maior consumo de alimentos ultraprocessados (UPF) e diminuição do consumo de alimentos tradicionais como o arroz, feijão, frutas e verduras (BRASIL, 2011).

Estudos apontam que a qualidade da dieta pode contribuir para o estado inflamatório (SILVEIRA et al., 2018), sendo que aqueles indivíduos com pior qualidade da dieta e com elevado consumo de frituras, *fast-food*, gorduras e açúcar apresentam maior propensão à inflamação subclínica (GONZÁLEZ-GIL et al., 2017; BUYKEN et al., 2014; LAZAROU et al., 2010). Além disso, grupos alimentares como vegetais e frutas são ricos em substâncias antioxidantes, como a vitamina C, beta caroteno, flavonoides e licopeno (KAULMANN; BOHN, 2014; JACOB et al., 2008). Estes antioxidantes podem atuar diminuindo a concentração sérica da PCR e conseqüentemente, reduzindo a inflamação subclínica (HERMSDORFF et al., 2010; QURESHI et al., 2009). Ainda, o baixo consumo de vitaminas antioxidantes está associado a obesidade infantil (MOLNAR et al., 2004).

Pesquisas com indivíduos adultos verificaram que a maior ingestão de grãos, frutas, vegetais e vitaminas antioxidantes esteve associada a menor concentração sérica da PCR (MONTONEN et al., 2012; FLOEGEL et al., 2011; HERMSDORFF et al., 2010; ESMAILZADEH et al., 2006). Resultados similares foram observados entre aqueles habituados com a dieta Mediterrânea, sendo esta, composta majoritariamente por frutas, vegetais, castanhas, cereais integrais, gordura monoinsaturada (MUFA), peixes e leite e derivados com baixo teor de gordura (BONACCIO et al., 2015;

HERMSDORFF et al., 2009; CHRYSOHOOU et al., 2004). Arouca et al. (2017), observaram que o padrão de dieta Mediterrânea e grupos de alimentos específicos (Vegetais, Frutas e oleaginosas, Leguminosas, Cereais e raízes, razão MUFA/gordura saturada, Lácteos, Peixes, Carnes, e Consumo de álcool) estiveram associados à diversos marcadores inflamatórios (PCR, TGF- $\beta$ , IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-10, homocisteína, linfócitos, TNF- $\alpha$ ) em adolescentes europeus.

Estudos com a crianças ainda são escassos e permanecem inconclusivos. Aeberli et al. (2006) em seu estudo realizado na Suíça com a população infanto-juvenil (6-14 anos) observaram que a PCR esteve positivamente associada ao consumo de lipídeos. Outras pesquisas demonstraram associação inversa da PCR com a ingestão de frutas, vegetais, grãos, vitamina C (GONZÁLEZ-GIL et al., 2017; SOUZA et al., 2017; NAVARRO et al., 2017; GONZÁLEZ-GIL et al., 2015) e cálcio (SUHETT et al., 2018), sugerindo que o seu consumo adequado poderia ter efeito protetor para a inflamação subclínica.

Entretanto, Oldewage-theron & Kruger (2016) não observaram esses efeitos protetores da ingestão de nutrientes em relação a inflamação subclínica, uma vez que as crianças e adolescentes que apresentavam maior PCR ( $>3\text{mg/L}$ ) possuíam maior mediana do consumo de ferro, vitamina C, zinco e folato, além de não ter sido identificado diferenças na ingestão de lipídeos. Outras pesquisas também não observaram diferenças significativas na PCR em relação ao consumo de macronutrientes (BIBILONI et al., 2013; AU et al., 2012), sugerindo que o tipo de carboidrato, o índice glicêmico (IG) e o tipo de gordura consumido pode influenciar na resposta inflamatória (CORTE et al., 2018; ALKHOURI; DIXON; FELDSTEIN, 2009; LEVIATAN et al., 2008).

Diante do exposto, é possível observar que os resultados ainda são controversos. Destaca-se ainda, a ausência de estudos com crianças avaliando a relação entre o consumo de UPF e a concentração sérica da PCR, reforçando a necessidade de mais pesquisas visando entender a influência da dieta no desenvolvimento da inflamação subclínica em fases iniciais da vida.

## 2.4 REFERÊNCIAS

AEBERLI, I.; MOLINARI, L.; SPINAS, G. et al. Dietary intakes of fat and antioxidant vitamins are predictors of subclinical inflammation in overweight Swiss children. **Am J Clin Nutr**, v. 84, n.4, p. 748-55, 2006.

AL-DAGHRI, N.M.; AL-ATTAS, O.S.; ALOKAIL, M.; ALKHARFY, K. et al. Does visceral adiposity index signify early metabolic risk in children and adolescents? Association with insulin resistance, adipokines, and subclinical inflammation. **Pediatric Research**, v. 75, p. 459-63, 2014.

ALKHOURI, N.; DIXON, L.J.; FELDSTEIN, A.E. Lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease Not all lipids are created equal. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*, v.3, p.445–451, 2009.

ALVARADO, M.M.R; ROITZ, C.S. Relación entre los niveles séricos de la proteína C reactiva y medidas antropométricas; una revisión sistemática de los estudios realizados em Suramérica. **Nutr Hosp**, v. 27, n. 4, p.971-977, 2012.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Council on Communications and Media Children, adolescents, and the media. **Pediatrics**, v.132, n.5, p.958–961, 2013.

AMIGO-VÁZQUEZ, I.; BUSTO-ZAPICO, R.; ERRASTI-PÉREZ, J.M. et al. Skipping breakfast, sedentarism and overweight in children. **Psychol Health Med**, v.21, v.7, p.819-26, 2016.

ARNAIZ, P.; PINO, F.; MARÍN, A. et al. Association between a cardiovascular risk score and early markers of atherosclerotic disease in Chilean children. **Rev Med Chil**, v. 138, n.10, p.1226-31, 2010.

AROUCA, A.; MICHELS, N.; MORENO, L.A. et al. Associations between a Mediterranean diet pattern and inflammatory biomarkers in European adolescents. **Eur J Nutr**, 2017.

ATTARD, S.M.; HERRING, A.H.; HOWARD, A.G.; et al. Longitudinal trajectories of BMI and cardiovascular disease risk: the national longitudinal study of adolescent health. **Obesity (Silver Spring)**, v. 21, n.11, p. 2180-88, 2013.

AU, L.E.; ECONOMOS, C.D; GOODMAN, E. et al. Dietary Intake and Cardiometabolic Risk in Ethnically Diverse Urban Schoolchildren. **J Acad Nutr Diet**, v.112, p.1815-1821, 2012.

BALAGOPAL, P.; CHAIR, F.; FERRANTI, S. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: Mechanistic, Research, and Clinical considerations for youth. A scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, 123; p.2749-69, 2011.

BALAS-NAKASH, M.; PERICHART-PERERA, O.; BENÍTEZ-ARCINIEGA, A. et al. Asociación entre adiposidad, inflamación y factores de riesgo cardiovascular en un grupo de escolares mexicanos. **Gac Med Méx**, v. 149, p. 196-203, 2013.

BARCELOS, G.T.; RAUBER, F.; VITOLO, M.R. Processed and ultra-processed food products and nutrient intake in children. **Rev. Ciência Saúde**, p. 155-161, 2014.

BARROS, F.C.; VICTORA C.G.; SCHERPBIER R. et al. Socioeconomic inequities in the health and nutrition of children in low/middle income countries. **Rev Saude Publica**, n. 44, p. 1–16, 2010.

BERG, A.H.; SCHERER, P.E. Adipose tissue, inflammation, and cardio-vascular disease. **Circ Res**, v.96, p. 939-49, 2005.

BIBILONI, M.M.; MAFFEIS, C.; LLOMPART, I. et al. Dietary factors associated with subclinical inflammation among girls. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 67, p.1264–1270, 2013.

BISOENDIAL, R.J.; BOEKHOLDT, M.; VERGEER, M. et al. C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease. **European Heart Journal**, v. 31, p. 2087-95, 2010.

BONACCIO M.; CERLETTI, C.; IACOVIELLO, L. et al. Mediterranean diet and low-grade subclinical inflammation: the Moli-sani study. **Endocr Metab Immune Disord Drug Targets**, v. 15, n.1, p. 18–24, 2015.

BORGES, R.L.; RIBEIRO-FILHO, F.F.; CARVALHO, K.M.B. et al. Impacto da perda de peso nas adipocitocinas, na proteína C-reativa e na sensibilidade à insulina em mulheres hipertensas com obesidade central. **Arq Bras Cardiol**, v. 89, n.6, p. 409-14, 2007.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil/ IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. - Rio de Janeiro: **IBGE**, 2011. 150 p.

BUYKEN, A.E.; GOLETZKE, J.; JOSLOWSKI, G. et al. Association between carbohydrate quality and inflammatory markers: systematic review of observational and interventional studies. **Am J Clin Nutr**, v. 99, n.4, p.813–833, 2014.

CARDOSO, A.S.; CARDOSO, R.O.; CARVALHO, D.F. et al. C-reactive protein and cardiometabolic risk factors in overweight or obese children and adolescents. **Revista de Nutrição**, v. 27, n. 3, p. 279-88, 2014.

CASSIANA, R.G.; GENGO, R.; HONG, V. et al. Função e disfunção endotelial: da fisiopatologia às perspectivas de uso em pesquisa e na prática clínica. **Rev Bras Hipertens**, v. 18, p. 27-32, 2011.

CASTRO, A.P.P.; HERMSDORFF, H.H.M.; MILAGRES, L.P. et al. Increased ApoB/ApoA1 ratio is associated with excess weight, body adiposity, and altered lipid profile in children. **J Pediatr**, p. 1-9, 2018.

CAYRES, S.U.; JÚNIOR, I.F.; BARBOSA, M.F. Breakfast frequency, adiposity, and cardiovascular risk factors as markers in adolescents. **Cardiol Young**, v.26, n.2, p.244-9, 2016.

CHISSINI, R.B.C.; KUSCHNIR, M.C.C.; GIANNINI, D.T. Proteína C reativa e risco cardiovascular em crianças e adolescentes. **Adolesc. Saude**, v. 1, n. 1, p. 57-62, 2014.

CHRYSOHOOU, C.; PANAGIOTAKOS, D.B.; PITSAVOS, C. et al. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults - The ATTICA study. **J Am Coll Cardiol**, n. 44, p. 152-58, 2004.

CLIFF, D.P.; OKELY, A.D.; BURROWS, T.L. et al. Objectively measured sedentary behavior, physical activity, and plasma lipids in overweight and obese children. **Obesity**, v.21, p. 382-85, 2013.

COOK, D.G.; MENDALL, M.A.; WHINCUP, P.H. et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. **Atherosclerosis**, v. 149, n.1, p. 139-50, 2000.

CORTE, K.W.D.; PERRAR, I.; PENCZYNSKI, K.J. et al. Effect of Dietary Sugar Intake on Biomarkers of Subclinical Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intervention Studies. **Nutrients**, v.10, n.66, p.1-20, 2018.

DANIELSEN, Y.; JÚLIUSSON, P.; NORDHUS, I. et al. The relationship between lifestyle and cardio-metabolic risk indicators in children: the importance of screen time. **Acta Paediatr**, n. 100, p. 253-59, 2011.

DIRETRIZES BRASILEIRAS DE OBESIDADE (ABESO) - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. – 4.ed. - São Paulo, SP, 2016.

DONATH, M.Y.; SHOELSON, S.E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. **Nat Rev Immunol**, v.11, n.2, p. 98-107, 2011.

ESMAILZADEH, A.; KIMIAGAR, M.; MEHRABI, Y. et al. Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. **Am J Clin Nutr**, v. 84, p. 1489-97, 2006.

FALUDI, A. A.; IZAR, M. C. O.; SARAIVA, J. F. K. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 2, Supl.1, p.1-76, 2017.

FILGUEIRAS, M.D.S.; SUHETT, L.G.; SILVA, M.A. et al. Lower vitamin D intake is associated with low HDL cholesterol and vitamin D insufficiency/ deficiency in Brazilian children. **Public Health Nutr**, p. 1-9, 2018.

FLOEGEL, A.; CHUNG, S.J.; VON RUESTEN, A. Antioxidant intake from diet and supplements and elevated serum C-reactive protein and plasma homocysteine

concentrations in US adults: a cross-sectional study. **Public Health Nutr**, v. 14, n.11, p. 2055-64, 2011.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION U.S. (FDA). Review criteria for assessment of c reactive protein (CRP), high sensitivity c reactive protein (hs CRP) and cardiac c reactive protein (cCRP) assays [Internet]. Silver Spring: FDA; 2005. [cited 2013 Mai 16]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm071017.pdf>.

GABEL, L.; RIDGERS, N.D.; GATTA, P.A.D. et al. Associations of sedentary time patterns and TV viewing time with inflammatory and endothelial function biomarkers in children. **Pediatric Obesity**, v.11, p.194–201, 2015.

GALIC, S.; OAKHILL, J.S.; STEINBERG, G.R. Adipose tissue as an endocrine organ. **Mol Cell Endocrinol**, v. 316, p.129–39, 2010.

GALOBARDES, B.; LYNCH, J.W.; SMITH, G.D. Is the association between childhood socioeconomic circumstances and cause-specific mortality established? Update of a systematic review. **J Epidemiol Community Health**, v. 62, p. 387-90, 2008.

GANGULI, D.; NILANJAN, D.; INDRANIL, S. et al. Associação entre Marcadores Inflamatórios e Fatores de Risco Cardiovascular em Mulheres de Kolkata, W.B, Índia. **Arq Bras Cardiol**, 2010.

GIANNINI, D.T.; KUSCHNIR M.C.C; OLIVEIRA, C.L. et al. Waist-to-Height Ratio as a Predictor of C-Reactive Protein Levels. **Journal of the American College of Nutrition**, v.36, n. 8, p. 624-30, 2017.

GONZÁLEZ-GIL, E.M; TOGNON, G.; LISSNER, L. et al. Prospective associations between dietary patterns and high sensitivity C-reactive protein in European children: the IDEFICS study. **Eur J Nutr**, 2017.

GONZÁLEZ-GIL, E.M; SANTABÁRBARA, J.; RUSSO, P. et al. Food intake and inflammation in European children: the IDEFICS study. **Eur J Nutr**, v.55, n.8, p. 2459-68, 2015.

GURAN, O.; AKALIN, F.; AYABAKAN, C. et al. High-sensitivity C-reactive protein in children at risk for coronary artery disease. **ActaPaediatrica**, v.96, p. 1214–1219, 2007.

HERMSDORFF, H.H.M.; ZULET, M.A.; PUCHAU, B. et al. Fruit and vegetable consumption and proinflammatory gene expression from peripheral blood mononuclear cells in young adults: a translational study. **Nutrition & Metabolism**, v.7, n.42, p.1-11, 2010.

HERMSDORFF, H.H.M.; ZULET, M.A.; ABETE, I. et al. Discriminated benefits of a Mediterranean dietary pattern within a hypocaloric diet program on plasma RBP4

concentrations and other inflammatory markers in obese subjects. **Endocr**, v. 36, p. 445-51, 2009.

HOWE, L.; LAWLOR, D.A.; PROPPER, C. Trajectories of socioeconomic inequalities in health, behaviours and academic achievement across childhood and adolescence. **J Epidemiol Commun Health**, v.67, p.358–364, 2013.

JACOB, K.; PERIAGO, M.J.; BOHM, V.; BERRUEZO, G.R. Influence of lycopene and vitamin C from tomato juice on biomarkers of oxidative stress and inflammation. **Br J Nutr**, v. 99, p. 137-46, 2008.

KAULMANN, A.; BOHN, T. Carotenoids, inflammation, and oxidative stress—implications of cellular signaling pathways and relation to chronic disease prevention. **Nutr Res**, v.34, n.11, p. 907–929, 2014.

KIM, J.; RAKESH, B.; LEILA, K. et al. Insulin Sensitivity, Serum Lipids, and Systemic Inflammatory Markers in School-Aged Obese and Nonobese Children. **International Journal of Pediatrics**, 2010.

LAZAROU, C.; PANAGIOTAKOS, D.B.; CHRYSOHOOU, C. et al. C-Reactive protein levels are associated with adiposity and a high inflammatory foods index in mountainous Cypriot children. **Clinical Nutrition**, v.29, p. 779-83, 2010.

LEMIEUX, I.; PASCOT, A.; PRUD'HOME, D. et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 21, p. 961-67, 2001.

LEVIATAN, E.B.; COOK, N.R.; STAMPFER, M.J. et al. Dietary glycemic index, dietary glycemic load, blood lipids, and C-reactive protein. **Metabolism**, v.57, p.437–443, 2008.

LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Nature**, v. 420, p. 868-74, 2002.

LITWIN, M.; MICHALKIEWICZ, J.; NIEMIRSKA, A. et al. Inflammatory activation in children with primary hypertension. **PediatrNephrol**, v.25, p.1711–1718, 2010.

LIU, R.S.; AIELLO, A.E.; MENSAH, F.K. et al. Socioeconomic status in childhood and C reactive protein in adulthood: a systematic review and meta-analysis. **Epidemiol Community Health**, v.0, p.1-10, 2017.

LOURENÇO, B.H.; CARDOSO, M.A.; ACTION Study Team. C-reactive protein concentration predicts change in body mass index during childhood. **PLoS One**, v. 9, n. 3, p. e90357, 2014.

MARMOT, M. The health gap: the challenge of an unequal world. **Lancet**, v. 386, p. 2442-4, 2015.

MARTÍNEZ-GOMEZ, D.; EISENMANN, J.C.; HEALY, G.N. et al. Sedentary behaviors and emerging cardiometabolic biomarkers in adolescents. **J Pediatr**, n. 160, p. 104-110, 2012.

MILAGRES, L.C.; ROCHA, N.P.; ALBUQUERQUE, F.M. et al. Sedentary behavior is associated with lower serum concentrations of vitamin D in Brazilian children. **Public Health**, p.75-78, 2017.

MOLNAR, D.; DECCI, T.; KOLETZKO, B. Reduced antioxidant status in obese children with multimetabolic syndrome. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 28, p. 1197-1202, 2004.

MONTEIRO, D.; WALTHER, G.; PEREZ-MARTIN, A. et al. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in obese children and adolescents: markers and effect of lifestyle intervention. **Obesity Reviews**, v.13, p. 441–55, 2012.

MONTEIRO, C.A.; LEVY, R.B.; CLARO, R.M. et al. Increasing consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health: evidence from Brazil. **Public Health Nutrition**, v. 14, n.1, p.5-13, 2010.

MURAMOTO, G.; FIGUEIREDO, D.A; CORREA, S.E. Lipid profiles of children and adolescents with inflammatory response in a paediatric emergency department. *Ann Med*, v. 48, n. 5, p. 323-9, 2016.

NAPPO, A.; LACOVIELLO, L.; FRATERMAN, A. et al. High-sensitivity C-reactive Protein is a Predictive Factor of Adiposity in Children: Results of the Identification and prevention of Dietary- and lifestyle-induced health Effects in Children and InfantS (IDEFICS) Study. **Journal of the American Heart Association**, v.2, p. 1-8, 2013.

NAVARRO, P.; DIOS, O.; JOIS, A. et al. Vegetable and Fruit Intakes Are Associated with hs-CRP Levels in Pre-Pubertal Girls. **Nutrients**, v.9, n.3, p.1-10, 2017.

OKADA, C.; TABUCHI, T.; ISO, H. Association between skipping breakfast in parents and children and childhood overweight/obesity among children: a nationwide 10.5-year prospective study in Japan. *Int J Obes*, v.42, n.10, p.1724-1732, 2018.

OLDEWAGE-THERON; KRUGER. The association between diet quality and subclinical inflammation among children aged 6–18 years in the Eastern Cape, South Africa. **Public Health Nutrition**, v.20, n.1, p. 102-111, 2016.

OSBORN, O.; OLEFSKY, J.M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. **Nat Med**, v. 18, n. 3, p. 363-74, 2012.

PEDERSEN, J.M.; BUDTZ-JORGENSEN, E.; DE ROOS, A. et al. Understanding the relation between socioeconomic position and inflammation in post-menopausal women: education, income and occupational prestige. **Eur J Public Health**, v.27, n.6, p. 1074-79, 2017.

QURESHI, M.M.; SINGER, M.R.; MOORE, L.L. A cross-sectional study of food group intake and C-reactive protein among children. **Nutrition & Metabolism**, v. 6, n.40, p. 1-10, 2009.

REYES, M.; GAHAGAN, S.; DIAZ, E. et al. Relationship of adiposity and insulin resistance mediated by inflammation in a group of overweight and obese Chilean adolescents. **Nutr J**, v. 10, n.4, 2011.

RIDKER, P.M.; HENNEKENS, C.H.; BURING, J.E. et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. **N Engl J Med**, v. 342, p. 836-43, 2000.

RODRÍGUEZ, G.; MAGO, N.; ROSA, F. Role of inflammation in atherogenesis. **Invest Clin**, v. 50, n.1, p. 109-29, 2009.

SANTOS, M.G.; PEGORARO, M.; SANDRINI, F. et al. Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. **Arq Bras Cardiol**, v.90, n. 4, p. 301-308, 2008.

SARDINHA, L.B.; ANDERSEN, L.B.; ANDERSSON, S.A. et al. Objectively measured time spent sedentary is associated with insulin resistance independent of overall and central body fat in 9- to 10-year-old Portuguese children. **Diabetes Care**, v. 31, p. 569-75, 2008.

SAUNDERS, T.J.; CHAPUT, J.P.; TREMBLEY, M.S. Sedentary Behaviour as an Emerging Risk Factor for Cardiometabolic Diseases in Children and Youth. **Can J Diabetes**, v. 38, p. 53-61, 2014.

SBARBATI, A.; OSCULATI, F.; SILVAGNI, D. et al. Obesity and inflammation: evidence for an elementary lesion. **Pediatrics**, v. 117, n.1, p. 220-223, 2006.

SIERVO, M.; RUGGIERO, D.; SORICE, R. et al. Body mass index is directly associated with biomarkers of angiogenesis and inflammation in children and adolescents.

SILVA, L.R.; STEFANELLO, J.M.; PIZZI, J. et al. Atherosclerosis subclinical and inflammatory markers in obese and nonobese Children and adolescents. **Rev Bras Epidemiol**, v. 15, n. 4, p. 804-816, 2012.

SILVA, I.T.; SANCHES, L.B.; MELLO, A.P.Q. et al. Impacto da Proteína C Reativa no risco cardiovascular de adolescentes. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 94, n. 5, 2010.

SILVEIRA, B.K.S.; OLIVEIRA, T.M.S.; ANDRADE, P.A. et al. Dietary Pattern and Macronutrients Profile on the Variation of Inflammatory Biomarkers: Scientific Update. **Cardiology Research and Practice**, p. 1-19, 2018.

SINAIKO, A. R. Síndrome metabólica em crianças. **Jornal de Pediatria/Porto Alegre**, v. 88, p. 286-288, 2012.

SOLDATELI, B.; VIGO, A.; GIUGLIANI, E.R.J. Effect of pattern and duration of breastfeeding on the consumption of fruits and vegetables among preschool children. **Plos one**, v. 11, n. 2, 2016.

SORIANO-GUILLÉN, L.; HERNÁNDEZ-GARCÍA, B.; PITA, J. et al. High sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents. **Eur J Endocrinol**, v. 159, p. R1-4, 2008.

SOUZA, A.J.; SANTOS, R.; LOPES, L. et al. Associations between fruit and vegetable variety and low-grade inflammation in Portuguese adolescents from LabMed Physical Activity Study. **Eur J Nutr**, 2017.

STRINGHINI, S.; DUGRAVOT, A.; KIVIMAKI, M. et al. Do different measures of early life socioeconomic circumstances predict adult mortality? Evidence from the British Whitehall II and French GAZEL studies. **J Epidemiol Community Health**, v. 65, p. 1097-103, 2011.

SUHETT, L.G.; SILVEIRA, B.K.S.; FILGUEIRAS, M.S. et al. Inverse association of calcium intake with abdominal adiposity and C-reactive protein in Brazilian children. **Public Health Nutr**, v. 6, p. 1-9, 2018.

TELES, A.; REGO, C.; DIAS, C. et al. C-reactive protein: a marker of adiposity or cardiometabolic comorbidities of paediatric obesity? **Public Health Nutrition**, 2012.

VAN LEEUWEN, M.; VAN RIJSWIJK, M.H. Acute phase proteins in monitoring inflammatory disorders. **Bailliere's Clin Rheumatol**, v. 8, p. 531-52, 1994.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Obesity: Preventing and managing the global epidemic., Report of a WHO consultation on obesity**. Geneva: WHO. 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). ONIS M.; ONYANGO A. W.; BORGHI E.; SIYAM A.; NISHIDA C.; SIEKMANN J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 85, p. 660-7, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Facts and figures on childhood obesity. Disponível em: <<http://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/en/>>. Acesso em: 16 fev. 2018.

### 3. JUSTIFICATIVA

Nas últimas décadas, a prevalência de obesidade infantil vem aumentando consideravelmente no mundo inteiro. Este cenário é preocupante uma vez que o excesso de peso e de gordura corporal estão amplamente relacionados à inflamação subclínica, que pode ser fator importante para o desenvolvimento de outras comorbidades associadas.

A inflamação oriunda da obesidade pode ser explicada pelo fato do tecido adiposo atuar como órgão endócrino produzindo substâncias pró-inflamatórias, como a proteína C reativa (PCR), sendo este o principal marcador da inflamação subclínica. Estudos realizados com adultos utilizando marcadores inflamatórios, como PCR, visando avaliar sua relação com risco cardiovascular, já estão bem elucidados na literatura. Contudo, pesquisas com a população infantil sobre o tema ainda são escassas, principalmente em amostras representativas ou utilizando fatores de risco cardiometabólico não tradicionais.

Existem evidências de que a maior vulnerabilidade sociodemográfica, estilo de vida não saudável, bem como hábitos alimentares inadequados, podem influenciar no desencadeamento da inflamação subclínica. Entretanto essas relações também não foram totalmente esclarecidas na população pediátrica, bem como não foram encontrados estudos avaliando a relação entre a PCR e o consumo de alimentos *in natura* e minimamente processados, processados e ultraprocessados (UPF) em crianças.

Além disso, diferentemente dos estudos realizados com adultos, os resultados observados com crianças apresentam menor probabilidade de serem influenciados por fatores externos e doenças crônicas. Sendo assim, faz-se necessário o desenvolvimento de mais pesquisas com crianças, em função da necessidade de um melhor entendimento sobre os fatores associados à inflamação subclínica na infância, além da importância de elaboração de estratégias e políticas de saúde pública para a prevenção do risco cardiometabólico e inflamatório na vida atual e futura.

## **4. OBJETIVOS**

### ***4.1 Objetivo Geral***

Avaliar a concentração sérica da proteína C reativa e sua associação com os fatores de risco cardiometabólico, sociodemográficos, comportamentais e consumo alimentar em crianças de Viçosa-MG.

### ***4.2 Objetivos Específicos***

- Caracterizar a amostra de acordo com os fatores de risco cardiometabólico, sociodemográficos e comportamentais;
- Avaliar a associação entre a PCR aumentada ( $\geq$  percentil 90) e o risco cardiometabólico nas crianças; (Artigo 1)
- Avaliar a associação da PCR aumentada ( $\geq$  percentil 90) com o consumo alimentar segundo o grau de processamento nas crianças; (Artigo 2)
- Avaliar a associação entre a PCR aumentada ( $\geq$  percentil 90) e o consumo alimentar de micronutrientes (cálcio) nas crianças. (Artigo 3)

## **5. METODOLOGIA GERAL**

### **5.1 Características do estudo**

Este estudo faz parte de um projeto maior intitulado “Vitamina D na infância: ingestão, nível sérico e associação com fatores de risco cardiovasculares”, proveniente da Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar (PASE) – 2015, investigação transversal de base populacional cujo objetivo foi avaliar a saúde cardiovascular deste público no município de Viçosa, MG, Brasil.

### **5.2 Delineamento e local do estudo PASE**

Trata-se de um estudo transversal com amostra representativa de crianças de 8 e 9 anos matriculadas em todas as escolas públicas e privadas da zona urbana do município de Viçosa, Minas Gerais, Brasil. A coleta foi realizada no período de maio a dezembro de 2015.

O município de Viçosa está localizado na Zona da Mata Mineira, a 227 km de Belo Horizonte. De acordo com o Censo de 2015, Viçosa possui uma extensão territorial de 299,4 km<sup>2</sup> e 72.220 habitantes, sendo que 93,2% residiam em zona urbana (IBGE, 2015). O Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* é de R\$ 9.597,00 e o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) é de 0,775, considerado desenvolvimento humano alto, superior ao índice estadual e nacional (0,731 e 0,755, respectivamente) (IBGE, 2011). Em 2014, aproximadamente 1.600 crianças com idade entre 8 e 9 anos estavam matriculadas em escolas da região urbana da cidade de Viçosa (INEP, 2014).

Optou-se pela faixa etária de 8 e 9 anos para a realização deste estudo, uma vez que crianças nessa fase apresentam suas características fisiológicas e de maturação sexual homogêneas (BENEDET et al., 2014).

### **5.3 Casuística**

Em 2015, o município contava com 17 escolas urbanas públicas e 7 privadas que atendiam crianças de 8 e 9 anos, apresentando um total de 1.464 crianças efetivamente matriculadas, sendo este o número real de crianças nesta faixa etária observado em campo pelos pesquisadores (APÊNDICE 1).

As crianças foram selecionadas de forma aleatória, a partir de um universo de indivíduos matriculados nos 3º e 4º ano do ensino fundamental de todas as escolas urbanas (24 escolas) do município de Viçosa no ano de 2015.

Foram adotados como critérios de não inclusão: O uso de medicamentos ou problema de saúde da criança que alterasse o estado nutricional, composição corporal, perfil lipídico, pressão arterial e metabolismo glicídico; crianças em que o contato com os pais ou responsável não foi possível após três tentativas e cujos responsáveis não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

#### **5.4 Cálculo amostral**

Para a realização do cálculo amostral, foi utilizado o *software* Epi Info (versão 7.2; Atlanta, GA). Considerou-se 5 parâmetros para o cálculo:

1. Uma prevalência de 50% com desfechos múltiplos para fatores de risco cardiometabólico;
2. Nível de confiança de 95%;
3. Erro tolerável de 5%;
4. Acréscimo de 10% de perdas;
5. 10% de fatores de confusão.

Obeve-se como resultado uma amostra de 366 crianças. Foram selecionados aleatoriamente 378 indivíduos matriculados nos 3º e 4º ano do ensino fundamental.

Foram excluídas do estudo as crianças com Proteína C Reativa ultrasensível (PCR-us)  $\geq 10\text{mg/L}$  ( $n= 28$ ), uma vez que concentrações de PCR acima desse valor estão associadas à inflamação aguda e infecções mais graves, e não à inflamação subclínica (FDA, 2005), sendo ao final, a amostra constituída por 350 crianças

##### **5.4.1 Processo de amostragem**

O processo de amostragem dos indivíduos foi realizado em 2 etapas:

Primeira etapa: Amostragem casual estratificada - A amostra de cada escola foi proporcional ao total de alunos matriculados por idade e sexo. Utilizou-se a seguinte fórmula para os cálculos (CÂNDIDO, 2009):

$$n_A = \frac{n \times N_A}{N}$$

$n_A$  = tamanho da amostra na escola A

$n$  = tamanho da amostra total calculado

$NA$  = número de alunos de 8 e 9 anos na escola A

$N$  = total de alunos das escolas da cidade de Viçosa

Segunda etapa: Em cada uma das 24 escolas, os alunos foram selecionados por sorteio utilizando uma tabela de números aleatórios até completar o número necessário.

Após o sorteio, os pais ou responsáveis receberam um telefonema convidando-os a participar do estudo, bem como foram explicados os objetivos e metodologia da pesquisa. Em caso de recusa da participação na pesquisa, outra criança foi selecionada como substituta, sendo realizado o mesmo procedimento por contato telefônico até completar a amostra final.

### **5.5 Aspectos éticos**

Este estudo foi realizado de acordo com as diretrizes estabelecidas na declaração de Helsinque e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (UFV), processo n ° 663.171/2014 (ANEXO 1). Além disso, este projeto foi apresentado para a Secretaria Municipal de Educação, Superintendência Regional de Ensino e diretores das escolas. Os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido foram assinados por todos os pais das crianças, após a leitura e explicação do documento pelos pesquisadores (APÊNDICE 2).

### **5.6 Estudo piloto**

Antes do início da pesquisa, visando à adequação dos questionários e aferição das medidas antropométricas e aplicação dos questionários, foi realizado um estudo piloto na Escola Professor Doutor Januário de Andrade Fontes (Centro Educacional Nanete), com 10% da amostra ( $n=38$ ), sendo incluídas crianças na mesma faixa etária do estudo. As crianças que participaram do piloto não foram incluídas na amostra final.

### **5.7 Coleta de dados**

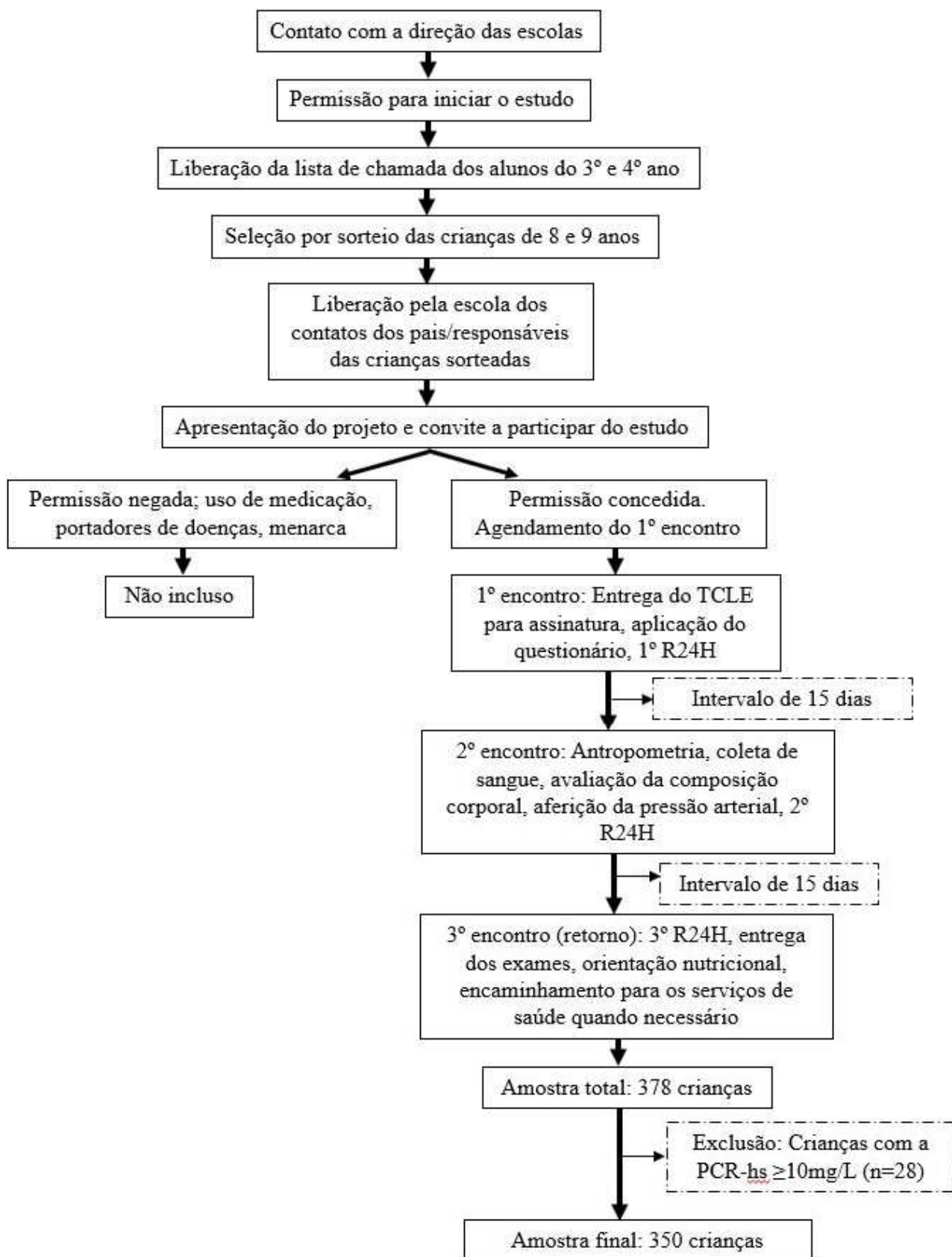
A coleta de dados foi realizada em três encontros na Universidade Federal de Viçosa (UFV). Anteriormente ao início do estudo, todos os membros da equipe (nutricionistas) passaram um processo de treinamento para à padronização da aplicação

dos questionários, inquéritos alimentares e aferição de medidas antropométricas. Em todos os encontros, a participação da criança foi solicitada.

No primeiro encontro, foi aplicado um questionário semiestruturado contendo questões referentes aos dados sociodemográficos, comportamentais, clínico e histórico familiar (APÊNDICE 3), bem como foi aplicado o primeiro recordatório 24 horas (R24H) (APÊNDICE 4).

Já no segundo encontro, após 15 dias de intervalo, foram realizadas a avaliação das medidas antropométricas e da composição corporal, assim como foi aferida a pressão arterial, coletada as amostras de sangue para os exames bioquímicos (APÊNDICE 5) e aplicado o segundo R24H.

No último encontro, novamente após 15 dias de intervalo, foi realizado para aplicação do terceiro R24H e entrega dos resultados dos exames com as respectivas orientações aos pais/responsáveis e as crianças. Na figura 1, encontra-se o fluxograma da coleta de dados para melhor compreensão das etapas.



**Figura 1.** Representação esquemática do recrutamento, seleção e coleta de dados dos participantes do estudo PASE, Viçosa -MG, 2015.

## 5.8 Variáveis do estudo

### 5.8.1 Fatores de risco cardiometabólico

- **Avaliação antropométrica**

Nesta etapa, foram aferidos o peso, estatura, perímetro da cintura e do pescoço, calculado o Índice de Massa Corporal (IMC), relação cintura-estatura (RCE) e o fenótipo cintura-hipertrigliceridêmica (FCH). Todas as medidas foram realizadas por nutricionistas treinados.

Em relação ao peso e a estatura, estes foram aferidos de acordo com as normas preconizadas por Jelliffe (1968), utilizando balança digital eletrônica, com capacidade de 150 kg e sensibilidade de 100 g (*Tanita® Ironman Model BC 553*, Tanita Corporation of America Inc, Artlington Heights, USA) e estadiômetro vertical, dividido em centímetros e subdividido em milímetros (*Altuxata®*, Belo Horizonte, Brazil), respectivamente. Com os dados obtidos de peso e estatura, calculou-se o IMC.

Para a classificação do estado nutricional das crianças, os pontos de cortes do IMC por idade foram calculados em escore-z no *software WHO Anthro Plus* (WHO, 2009) e classificados segundo a *World Health Organization* (WHO, 2007). As crianças que apresentaram sobrepeso ou obesidade foram classificadas com excesso de peso.

**Quadro 1.** Valores em escore-z para classificação do estado nutricional pelo índice IMC/idade, de crianças de 5 a 10 anos.

Valores	Classificação
<Escore-z-3 e ≤ Escore-z +1	Eutrofia
>Escore-z +1 e >Escore-z +3	Excesso de peso

Fonte: Adaptado de WHO (2007)

O perímetro da cintura (PC) foi aferido com auxílio de uma fita inelástica, dividida em centímetros e subdividida em milímetros (TBW®, SP, Brazil), no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela. A obesidade abdominal foi classificada quando o perímetro da cintura foi igual ou superior ao percentil 90 da própria amostra ( $\geq 72,98$  cm) (Artigo 3) ou segundo os pontos de corte recém-publicados por Filgueiras et al. (2018) (Artigo 1).

O perímetro do pescoço (PP) foi aferido com a criança em pé e com a cabeça ereta, também utilizando uma fita inelástica dividida em centímetros e subdivida em milímetros (TBW®, SP, Brazil), realizando a medida exatamente abaixo da proeminência laríngea. Utilizou-se os pontos de corte propostos por Nafiu et al. (2010) para classificar o PP aumentado.

O fenótipo cintura-hipertrigliceridêmica (FCH) foi classificado pela presença simultânea do PC aumentado (FILGUEIRAS et al., 2018) e hipertrigliceridemia (LEMIEUX et al., 2000).

A relação cintura/estatura (RCE) foi calculada a partir da razão do perímetro da cintura pela estatura. Foi utilizado o ponto de corte  $RCE \geq 0,5$  como risco para desenvolvimento de doenças cardiometabólicas (ASHWELL; HSIEH, 2005).

- **Composição corporal**

A avaliação da composição corporal foi realizada pelo método de Absorciometria de raios-x de dupla energia (DXA- *Dual Energy X-ray Absorptiometry*) (Lunar Prodigy Advance, GE Medical Systems Lunar, Milwaukee, WI, USA). O exame foi realizado no setor de Diagnóstico por Imagem na Divisão de Saúde da UFV, por técnico especializado. Durante o exame, a criança estava em jejum, usando roupa leve e sem qualquer adorno de metal. A mesma permaneceu em posição supina sobre uma maca até a finalização da leitura pelo equipamento. O excesso de gordura corporal foi classificado utilizando os pontos de corte propostos por Lohman (1992). Foram determinados como valores aumentados de gorduras androide e ginóide aqueles iguais ou acima do percentil 85 da amostra ( $\geq 690,55g$  e  $\geq 2313g$ , respectivamente), assim como em estudo previamente publicado (CASTRO et al., 2018).

**Quadro 2.** Pontos de corte para classificação da gordura corporal.

<b>Meninas</b>	<b>Meninos</b>	<b>Classificação</b>
< 15%	< 10%	Baixo peso
$\geq 15\%$ e < 25%	$\geq 10\%$ e < 20%	Eutrofia
$\geq 25\%$ e < 30%	$\geq 20\%$ e < 25%	Risco de sobrepeso
$\geq 30\%$	$\geq 25\%$	Sobrepeso

Fonte: Lohman (1992)

- **Pressão Arterial**

A aferição da pressão arterial foi realizada pela equipe previamente treinada por meio do aparelho automático (Omron® HEM 907 Veron Hills, Illinois, EUA), sendo este anteriormente validado a partir do esfigmomanômetro de mercúrio (EL ASSAAD et al, 2002). As crianças ficaram sentadas em repouso por 5 minutos e com o braço direito no mesmo nível do coração. Cerca de 2 a 3 cm acima da fossa antecubital, foi colocado o manguito, centralizando a bolsa de borracha sobre a artéria braquial (SALGADO; CARVALHAES, 2003). Posteriormente, a pressão arterial foi aferida três vezes e considerou-se a média das duas últimas medidas para classificação segundo a Sociedade Brasileira de Hipertensão Arterial (2016).

**Quadro 3.** Pontos de corte para classificação da pressão arterial de crianças.

<b>Percentil* para PAS e PAD</b>	<b>Classificação</b>
PA < percentil 90	Normal
PA entre percentis 90 e 95 ou se PA exceder 120/80 mmHg	Limítrofe
PA entre percentis 95 a 99 mais 5 mmHg	HAS estágio 1
PA > percentil 99 mais 5 mmHg	HAS estágio 2

Fonte: Sociedade Brasileira de Hipertensão (2016). \*Para idade, sexo e percentil de estatura.

PAS: Pressão Arterial Sistólica, PAD: Pressão Arterial Diastólica, PA: Pressão Arterial. HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica.

- **Avaliação metabólica**

Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas da Divisão de Saúde na Universidade Federal de Viçosa. As amostras de sangue foram coletadas por punção venosa na região antecubital das crianças com 12 horas de jejum. Alíquotas desse material biológico foram acondicionadas em *ependorf* de 2 ml, codificadas e armazenadas a -80°C.

As seguintes dosagens laboratoriais foram realizadas: PCR ultrasensível (PCR-us), colesterol total (CT) e frações (HDL-c e LDL-c), triglicerídeos, glicose, insulina de jejum, ácido úrico, homocisteína, leptina e Apolipoproteínas A1 (ApoA1) e B (apoB).

**- PCR-us**

A PCR-us dosada no soro utilizando equipamento automático (BioSystems 200 Mindray® model, Nanchan, China), de acordo com as recomendações do fabricante do kit Bioclin® utilizado (Belo Horizonte, MG, Brazil). O método utilizado foi o imunoturbidimétrico. Devido à ausência de pontos de corte para esta faixa etária, o percentil 90 da amostra foi adotado ( $\geq 1,82$ mg/L), sendo os valores iguais ou superiores considerados como aumentados.

#### **- Perfil lipídico**

O colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicerídeos foram dosados no soro utilizando equipamento automático (BioSystems 200 Mindray® model, Nanchan, China), de acordo com as recomendações do fabricante do kit Bioclin® utilizado (Belo Horizonte, MG, Brazil).

Considerou-se como alterado o colesterol total  $\geq 170$ mg/dL, HDL-c  $< 45$ mg/dL, LDL-c  $\geq 110$ mg/dL, triglicerídeos  $\geq 75$ mg/dL, segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2017).

#### **- Perfil glicídico**

As concentrações séricas de glicose de jejum foram dosadas no soro utilizando equipamento automático (BioSystems 200 Mindray® model, Nanchan, China), de acordo com as recomendações do fabricante do kit Bioclin® utilizado (Belo Horizonte, MG, Brazil).

O método de imunoenensaio por quimioluminescência foi realizado para análise de insulina, utilizando o teste Elecsys Insulin® (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA) com limite de detecção de 0,200-1.000  $\mu$ U/mL. Valores  $\geq 100$ mg/dL para glicose e insulina de jejum  $> 15$  $\mu$ U/ml foram considerados alterados segundo a *American Diabetes Association* (2017).

A resistência à insulina foi estimada pelo modelo de homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR), segundo Matthews et al. (1985). O HOMA-IR foi calculado pela fórmula: glicose plasmática de jejum (mmol/l) X insulina plasmática de jejum (um/l) /22,5. Para classificação do HOMA-IR foi utilizado o percentil 85 ( $\geq 1,75$ ) da amostra.

#### **- Ácido úrico**

As concentrações séricas de ácido úrico foram dosadas no soro utilizando equipamento automático (BioSystems 200 Mindray® model, Nanchan, China), de acordo com as recomendações do fabricante do kit Bioclin® utilizado (Belo Horizonte, MG, Brazil). O método utilizado para a análise foi o colorimétrico enzimático. Devido à ausência de pontos de corte definidos para a faixa etária do estudo, adotou-se o percentil 85 ( $\geq 4,0$  mg/dL) da amostra para classificação de valores aumentados.

#### **- Homocisteína**

As concentrações séricas de homocisteína foram dosadas no soro com kit comercial ELISA pelo método de quimioluminescência. Como não há ponto de corte definido para essa faixa etária, o percentil 85 da própria amostra foi utilizado como referência, sendo os valores iguais ou superiores ao percentil 85 ( $\geq 7,25$  mg/dL) considerados como aumentados.

#### **- Leptina**

As concentrações séricas de leptina foram dosadas no soro com kit comercial ELISA pelo método imunoenzimático. Como não há ponto de corte definido para essa faixa etária, o percentil 85 da própria amostra foi utilizado como referência, sendo os valores iguais ou superiores ao percentil 85 ( $\geq 12,70$  mg/dL) considerados como aumentados.

#### **- Apolipoproteínas**

As concentrações séricas da Apolipoproteína A1 (ApoA1) e B (apoB) foram analisadas utilizando kits comerciais ELISA a partir do método cinético nefelométrico (Beckman Coulter, CA, USA). Devido a ausência de pontos de corte para crianças, valores alterados foram classificados usando o percentil 15 para ApoA1 ( $\leq 109,50$ mg/dL) e 85 para ApoB ( $\geq 102,85$ mg/dL). A razão ApoB/ApoA1 aumentada foi calculada e utilizou-se como ponto de corte o percentil 85 da amostra ( $\geq 0,82$ mg/dL) para classificação de risco.

### **5.8.2 Fatores sociodemográficos, maternos e comportamentais**

Os dados sociodemográficos e comportamentais foram coletados por meio de questionário semiestruturado (APÊNCICE 2) pré-testado em estudo piloto pelos

pesquisadores. Foram obtidos dados das crianças como idade, sexo, cor da pele, tipo de escola matriculada (pública ou privada), área de residência (urbana ou rural), bem como informações dos pais ou responsáveis, como idade, grau de escolaridade, dados sobre a moradia, renda familiar e per capita.

Em relação aos aspectos comportamentais da criança, os pais ou responsáveis responderam questões referentes ao tempo de tela da criança, sendo incluídos vídeo games, computador, televisão, celular ou tablet. A criança foi classificada com comportamento sedentário quando apresentou >2 horas/dia de tempo de tela (AAP, 2013).

### **5.8.3 Avaliação do consumo alimentar**

O consumo alimentar foi avaliado pela média de três R24H obtidos em dias não consecutivos, sendo um dia de fim de semana e preenchidos conforme informações concedidas pela mãe/responsável e pela criança. Para as crianças que consumiam parte da alimentação na escola, os pesquisadores questionaram as informações nas escolas e confirmaram com as crianças. Aquelas que costumavam levar lanches de casa, os pais foram questionados quanto aos alimentos e bebidas ofertados e as quantidades. Todos os R24H foram aplicados por nutricionistas treinados.

Para aumentar a confiabilidade dos dados, foi realizada capacitação dos entrevistadores, e durante as entrevistas, foi apresentado aos participantes utensílios-padrão e álbuns fotográficos de alimentos e preparações em diferentes porções (ZABOTTO, 1996).

Posteriormente, as medidas caseiras foram transformadas em gramas (g), miligramas (mg) ou mililitro (mL), para análise da ingestão de energia (kcal), fibra, cálcio.

A composição química dos R24H foi estimada com auxílio do *software* Dietpro® 5i, versão 5.8 (DIET, PRO. 1997). Para isso, foi selecionada a Tabela Brasileira de Composição Alimentar (NEPA, 2011) e a Tabela de Composição Química dos Alimentos do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA, 2016). Ainda, todos os nutrientes foram ajustados pela ingestão calórica total pelo método residual de nutrientes (WILLET, 2013).

Para avaliar a adequação da ingestão fibras utilizou-se as faixas da *Acceptable Macronutrient Distribution Ranges – AMDR*, segundo sexo e estágio de vida, proposta

pelo *Institute of Medicine* (IOM, 2011) e para a adequação da ingestão do cálcio utilizou-se os pontos de corte recomendados pela *Estimated Average Requirement – EAR* (IOM, 2011).

Também foram avaliados o número de refeições por dia e hábito de tomar café da manhã que foram obtidos através do R24H. O consumo do café-da-manhã foi considerado como a primeira ingestão alimentar que a criança consumia e/ou bebia nas primeiras 2 horas após acordar (KARATZI et al., 2014). Foi utilizada a mediana da amostra (>5 refeições) para classificação do número de refeições por dia.

Além disso, os alimentos foram classificados de acordo com seu grau de processamento, sendo eles *in natura* ou minimamente processados, processados, ultraprocessados (UPF) e ingredientes culinários, seguindo o modelo proposto por Monteiro et al. (2010). Foram utilizados os percentis 10 para classificação de baixa ingestão de *in natura* (340,96g) e 90 para elevada ingestão processados (16,50g) e UPF (776,35g), uma vez que não há recomendações diárias para crianças. Os exemplos de alimentos incluídos em cada grupo são apresentados no quadro 4.

Ainda, os itens alimentares foram agrupados em subgrupos, visando identificar aqueles que mais contribuíssem para o consumo de alimentos *in natura*, processados UPF. Classificou-se o grupo *in natura* em: “Frutas e sucos naturais”, “Arroz e feijão”, “Leite”, “Vegetais”, “Carnes, peixes e ovos”, “Farinhas”. O grupo processado em: “queijos” e “sardinha enlatada”. Já o grupo de UPF em: “Bebidas adoçadas”, “Pães, bolos e massas prontas”, “Lanches *fast-food*”, “Guloseimas”, “Biscoitos e salgadinhos *chips*”, “Carnes processadas”, “Cereais matinais”.

**Quadro 4.** Exemplificação dos alimentos incluídos nos grupos alimentares segundo o grau de processamento.

<b>Grupos</b>	<b>Exemplos</b>
Alimento <i>in natura</i> ou minimamente processado	Legumes, verduras, frutas, raízes e tubérculos, carnes <i>in natura</i> ou embalados, fracionados, refrigerados ou congelados. Ovos, leite pasteurizado, ultrapasteurizado ou em pó e iogurte (sem adição de açúcar). Chá, café e água potável.
Ingredientes culinários	Óleo, gordura, açúcar, mel, melado e rapadura.
Alimentos processados	Legumes conservados em salmoura ou em solução de sal e vinagre. Extrato ou concentrado de tomate (com sal e/ou açúcar). Frutas em calda e frutas cristalizadas. Carne seca e toucinho. Sardinha e atum enlatados. Queijos. Pães feitos de farinha de trigo, leveduras, água e sal.
Alimentos ultraprocessados	Biscoitos, sorvetes, balas. Sopas, macarrão e temperos instantâneos, molhos, salgadinhos “de pacote”. Refrescos e refrigerantes. Iogurtes e bebidas lácteas adoçadas. Produtos congelados e prontos como pratos de massas, pizzas, hambúrgueres. Empanados do tipo <i>nuggets</i> , salsicha e outros embutidos. Pães de forma e pães para hambúrguer ou <i>hot-dog</i> .

Fonte: Brasil (2014)

### **5.9 Retorno aos participantes**

Durante a coleta de dados, todas as crianças participantes acompanhadas pelos responsáveis receberam atendimento nutricional individual. No fim das etapas de coleta do estudo, todas as crianças receberam retorno dos exames e avaliações realizadas com suas devidas orientações quanto à reeducação alimentar e condições de saúde visando a melhoria da saúde e qualidade de vida (APÊNDICE 6). Aquelas que apresentam alterações nos exames laboratoriais e clínicos foram encaminhadas as Estratégias de Saúde da Família mais próximas de seu domicílio.

### **5.10 Análises Estatísticas**

As análises estatísticas foram realizadas nos *softwares Statistical Package for the Social Science®* versão 21 (SPSS Inc., Chicago, IC, USA) e *Stata* versão 13

(StataCorp LP). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliação da normalidade das variáveis, bem como análise gráfica e coeficientes de assimetria.

O teste de Qui-quadrado de *Pearson* ou Teste Exato de Fisher foram utilizados para verificar associação entre variáveis qualitativas. Foi realizado o teste de correlação de *Spearman* para verificar a correlação entre a PCR e as variáveis explicativas de risco cardiometabólico.

A regressão linear múltipla foi usada para verificar a associação da PCR com o acúmulo de fatores de risco cardiometabólico e componentes da SM, utilizando como ajustes a idade, sexo, cor da pele, renda, comportamento sedentário e percentual de gordura corporal. A regressão múltipla de *stepwise* foi efetuada para verificar os subgrupos que mais contribuíam para o consumo de alimentos *in natura* e minimamente processados, processados, UPF, bem como para a ingestão de cálcio. As comparações de médias entre os grupos foram realizadas por meio da Análise de Variância (ANOVA) com aplicação do *post hoc* de Tukey para identificação das diferenças entre os tercís de ingestão de cálcio.

Para verificar a associação da PCR com o risco cardiometabólico e com o consumo alimentar, foi utilizada a regressão logística com apresentação dos resultados em *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança 95% (IC 95%), uma vez que foi observada uma frequência de 10% para PCR aumentada (HIRAKATA, 2009). As análises foram realizadas considerando a concentração sérica da PCR como variável dependente e os fatores de risco cardiometabólico, assim como o consumo alimentar, como variáveis explicativas. Os modelos multivariados foram ajustados por potenciais fatores de confusão identificados na literatura. Foi considerado como referência as crianças com a PCR abaixo do percentil 90 da amostra.

Efetuiu-se também a análise bivariada a partir de modelos de regressão de *Poisson* com variância robusta, tendo como variáveis dependentes os fatores de risco cardiometabólico e como variável explicativa a ingestão diária de cálcio. A razão de prevalência (RP) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foram utilizadas como medidas de efeito. As variáveis que obtiveram valor *P* inferior a 0,20 foram inseridas pelo método *backward* no modelo multivariado de Regressão *Poisson* com variância robusta, sendo retiradas uma a uma do modelo aquelas com menor nível de significância ( $P \geq 0,05$ ). Os modelos ainda foram ajustados por potenciais fatores de confusão.

Utilizou-se, para verificação dos ajustes dos modelos finais, o teste de *Hosmer & Lemeshow* ( $P > 0,05$ ). Para todas as análises, o nível de significância estatística considerado foi de  $\alpha = 5\%$ .

## 5.11 REFERÊNCIAS

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Council on Communications and Media Children, adolescents, and the media. **Pediatrics**, v.132, n.5, p.958–961, 2013.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Standards of medical care in diabetes mellitus, **Diabetes Care**, v. 40, S1-S2, 2017.

ASHWELL, M.; HSIEH, S. D. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v.56, n. 5, p. 303-7, 2005.

BENEDET, J.; LOPES, A.S.; ADAMI, F. et al. Association of sexual maturation with excess body weight and height in children and adolescents. **BMC Pediatrics**, v.14, p.72, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica, Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição. **Guia alimentar para a população brasileira** (versão para consulta pública). Brasília (DF), 2014.

CÂNDIDO, A. P. C. **Estudos dos fatores de risco nutricionais, clínicos, bioquímicos e comportamentais para as doenças cardiovasculares na população do ensino fundamental de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil, 2006.** 2009. 140f. Tese [Doutorado em Ciências Biológicas]. Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto.

CASTRO, A.P.P.; HERMSDORFF, H.H.M.; MILAGRES, L.P. et al. Increased ApoB/ApoA1 ratio is associated with excess weight, body adiposity, and altered lipid profile in children. **J Pediatr**, p. 1-9, 2018.

DIET, PRO. "VERSÃO 5. i." Software de avaliação nutricional e prescrição dietética. UFV. Viçosa, MG, Brasil. AS Sistema (1997).

EL ASSAAD, M. A; TOPOUCHIAN, J.A.; DARNÉ, B. M.; ASMAR, R. G. Validation of the Omron HEM-907 device for blood pressure measurement. **Blood Pressure Monitoring**, v. 15, n. S3, p. 87A-7A, 2002.

FALUDI, A. A.; IZAR, M. C. O.; SARAIVA, J. F. K. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 2, Supl.1, p.1-76, 2017.

FILGUEIRAS, M.A.; VIEIRA, S.A.; FONSECA, P.C.A. et al. Waist circumference, waist-to-height ratio and conicity index to evaluate android fat excess in Brazilian children. **Public Health Nutr**, v. 18, p.8:1-7, 2018.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION U.S. (FDA). Review criteria for assessment of c reactive protein (CRP), high sensitivity c reactive protein (hs CRP) and cardiac c reactive protein (CRPP) assays [Internet]. Silver Spring: FDA; 2005. [cited 2013 Mai 16]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm071017.pdf>.

HIRAKATA, V.N. Estudos transversais e longitudinais com desfechos binários: qual a melhor medida de efeito a ser utilizada? **Revista HCPA**, v.29, p.174-76, 2009.  
INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Social indicators. An analysis of the results of the 2010 Population Census universe. Studies & Research: Demographic and socio-economic information 2011. Available at: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default.shtm>. Accessed 08 Nov 2017.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Censo cidades (2015). Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>> Acesso em: 16 agosto 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE ESTUDOS E PESQUISAS EDUCACIONAIS ANÍSIO TEIXEIRA (INEP). **Matrícula no Ensino Fundamental da cidade de Viçosa-MG (2014)**. Disponível em: <http://portal.inep.gov.br/basica-censo-escolar-matricula>. Acesso em: 20 de março de 2015.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary reference intakes for calcium and vitamin D**. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.

JELLIFFE, D. B. **Evaluación del estado de nutrición de la comunidad**. Organización Mundial de Salud, Ginebra, 1968. (OMS – Sériemonografias -53).

KARATZI, K.; MOSCHONIS, G.; BAROUTI, A.A. et al. Dietary patterns and breakfast consumption in relation to insulin resistance in children. The Health Growth Study. **Public Health Nutrition**, v.17, n.12, p.2790-2797, 2014.

LEMIEUX, I.; PASCOT, A.; COUILLARD, C. et al., Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men?. **Circulation**, v.102, n.2, p.179-84, 2000.

LOHMAN, T. G. Assessing fat distribution. Advances in body composition assessment: current issues in exercise science. **Illinois: Human Kinects**, 1992, p. 57-63.

MATTHEWS, D. R.; HOSKER, J. P.; RUDENSKI, A. S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, p.412-419, 1985.

MONTEIRO, C. A.; LEVY, R. B.; CLARO, R. M. et al. Increasing consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health: evidence from Brazil. **Public Health Nutrition**, v.14, n.1, p.5-13, 2010.

NAFIU, O.O.; BURKE, J.; LEE, T. et al. Neck circumference as a screening measure for identifying children with high body mass index. **Pediatrics**, v.126, n.2, p. 306-310, 2010.

NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM ALIMENTAÇÃO (NEPA). Universidade Estadual de Campinas (2011) **Tabela brasileira de composição de alimentos - TACO**, 4ª ed. rev. e ampl., pp. 1-161. Campinas: Nepa-Unicamp.

SALGADO, C. M.; CARVALHAES, J.T. A. Hipertensão arterial na infância. **Jornal de Pediatria**, v.79, n.1, p.115-24, 2003.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol**, v.107, n.3, 2016.

USDA. US Department of Agriculture, Agricultural Research Service USDA National Nutrient Database for Standard Reference, 2016, (Release 28). Disponível em: <<http://fnic.nal.usda.gov/food-composition/usda-nutrient-data-laboratory>> Acesso em: Julho de 2017.

WILLET, W. Nutritional Epidemiology, 3th ed. New York: Oxford University Press, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). ONIS M.; ONYANGO A. W.; BORGHI E.; SIYAM A.; NISHIDA C.; SIEKMANN J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 85, p. 660-7, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents**. Geneva: WHO, 2009.

ZABOTTO, C.B.; VIANNA, R.P.T.; GIL, M.F. Registro fotográfico para inquéritos dietéticos: utensílios e porções. Goiânia: **Nepa-Unicamp**; 1996.

## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados desta dissertação de mestrado serão apresentados na forma de três artigos originais:

1. Increased C-reactive protein in Brazilian children: association with cardiometabolic risk and metabolic syndrome components (PASE study) (Aceito para publicação na *Cardiology Research and Practice* – Qualis A2).
2. A baixa ingestão de alimentos *in natura* e elevada de ultraprocessados estão associados à inflamação subclínica em crianças brasileiras (estudo PASE) (Será submetido à *European Journal of Nutrition* - Qualis A1).
3. Inverse association of calcium intake with abdominal adiposity and C-reactive protein in Brazilian children (Artigo publicado na revista *Public Health Nutrition* – Qualis A2).

## 6.1 Artigo original 1

### Increased C-reactive protein in Brazilian children: association with cardiometabolic risk and metabolic syndrome components (PASE study)

#### ABSTRACT

C reactive protein (CRP) is a marker of subclinical inflammation that has been found to be associated with cardiovascular disease risk; However, few studies have investigated the relationship between CRP and cardiometabolic markers in a representative sample of prepubescent children. The objective was to evaluate the high sensitive CRP (hs-CRP) and its association with traditional and nontraditional cardiometabolic risk factors, as well as metabolic syndrome (MetS) components in Brazilian children. This is a cross-sectional representative study, with participants of the Schoolchildren Health Assessment Survey (PASE). Children from 8 to 9 years old ( $n = 350$ ) enrolled in public and private schools in the municipality of Viçosa, Minas Gerais, Brazil were evaluated. Sociodemographic evaluation was performed through a semi-structured questionnaire. Anthropometric, body composition, clinical, and biochemical measures were analyzed for cardiometabolic risk assessment. The total mean of serum hs-CRP concentration was  $0.62 (\pm 1.44)$  mg/L. hs-CRP was significant correlated to several anthropometric, biochemical and clinical parameters in this population ( $P < 0.05$ ). hs-CRP was positively associated with the accumulation of cardiometabolic risk factors and MetS components ( $P < 0.05$ ). Children with excessive weight; abdominal obesity; increased gynoid and android body fat; low HDL-c; hyperglycemia; elevated uric acid, homocysteine, and apoB had higher chances of presenting increased hs-CRP ( $P < 0.05$ ). In this study, Brazilian children with cardiometabolic risk already presented elevated serum hs-CRP concentration. hs-CRP was associated with the increase of traditional and nontraditional cardiometabolic risk factors, as well as the accumulation of MetS components.

**Keywords:** Child, Inflammation, Obesity, Dyslipidemias, Hyperglycemia, Metabolic Syndrome.

## **1. INTRODUCTION**

In the last decades, overweight and obesity prevalence has increased considerably in pediatric populations worldwide and has become a serious public health problem [1,2]. This is worrisome since overweight, the accumulation of body fat [3], might be associated with subclinical inflammation [4,5] because the adipose tissue can act as an endocrine organ and produce several proinflammatory cytokines, such as interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF-alpha), and C-reactive protein (CRP) [6].

The CRP is an acute phase plasma protein used to diagnose chronic inflammatory diseases and it is related to the development of cardiovascular disease (CVD) and atherosclerosis [7,8]. Also, evidences suggest that moderated elevations in serum CRP concentration can independently predict cardiometabolic changes in adults, as well as endothelial lesions [9-12].

Unlike studies with adults, the results found with children are less likely to be affected by chronic conditions. Therefore, studies with the infant population could contribute to the best understanding of the relationship between obesity, hyperglycemia, dyslipidemia, metabolic syndrome (MetS) and subclinical inflammation.

In the last years, the number of clinical studies exploring the subclinical inflammation and its associated factors during childhood has considerably increased aiming to identify children at risk of later CVD. Some studies have shown a positive correlation between CRP and anthropometric parameters, such as Body Mass Index (BMI) [4,5,13] and waist circumference [14,15,16], in children. However, results are still controversial [17-18] and few studies have investigated the relationship between this protein with nontraditional cardiometabolic markers and MetS components in a representative sample.

Due to the scarcity of research evaluating the relationship between subclinical inflammation and cardiometabolic risk with prepubertal children, the objective of this study was to evaluate the serum high sensitive CRP (hs-CRP) and its association with traditional and nontraditional cardiometabolic risk factors, as well as MetS components in Brazilian children.

## **2. MATERIAL AND METHODS**

## **2.1 Participants and study design**

This study is part of the Schoolchildren Health Assessment Survey (PASE, *Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar*), which is a cross-sectional representative research with the objective to evaluate cardiovascular health in children from the city of Viçosa, Minas Gerais (MG), Brazil.

The municipality of Viçosa, located in the Zona da Mata Mineira region, has a territorial extension of 299.4 km<sup>2</sup> and 72.220 inhabitants, with 93.2% of the population residing in urban areas, according to the 2015 Census [19].

In this study, the sample was consisted with 350 children, ages 8 and 9, enrolled in all public and private schools in the urban area of Viçosa.

Children with hs-CRP  $\geq$  10mg / L (n = 28) were excluded from the study once hs-CRP concentrations above this value are associated with inflammation and more severe infections, and not to subclinical inflammation. More information about the study design, sample calculation, and participants, these have already been described in previously published PASE study [20].

## **2.2 Sociodemographic and life style data**

A semi-structured questionnaire was applied to assess the following sociodemographic, economic and life style variables: sex, age, ethnicity, family income per month (R\$, *reais*), and screen time per day (hours spent watching tv, playing video game, using cellphone or computer) of the child. Children were classified with sedentary behavior when screen time was more than 2h/day [21]. All data were answered by parents or guardians. All these variables were used for adjustments in the final regression model.

## **2.3 Anthropometric, body composition, and clinical data**

Trained nutritionists performed anthropometric evaluations. Weight and height were measured according to the standards recommended by Jelliffe (1968) [22], using, respectively, a digital electronic scale with a capacity of 150 kg and a sensitivity of 100 g (Tanita® Ironman Model BC 553, Tanita Corporation of America Inc, Artlington Heights, USA), and a vertical stadiometer divided in centimeters and subdivided in millimeters (Altuxata®, Belo Horizonte, Brazil). We calculated the Body Mass Index (BMI) with the data obtained from these measurements.

The nutritional status of the child was determined through BMI-for-age cut-off points by z-score on a WHO Anthro Plus software [23] and classified according to the World Health Organization [24]. Children who were overweight or obese were classified as having excessive weight.

Waist and neck circumference was measured using an inelastic tape (TBW®, SP, Brazil) divided in centimeters and subdivided in millimeters. Waist circumference (WC) measurements started at the midpoint between the iliac crest and the last rib and the neck circumference (NC) was assessed at the level of the thyroid cartilage. Abdominal obesity and increased NP was classified according to the cut-off points proposed by Filgueiras et al. (2018) [25] and Nafiu et al. (2010), respectively [26].

The hypertriglyceridemic waist phenotype (HTGWP) was classified by the simultaneous presence of increased WC and hypertriglyceridemia [27].

The waist-to-height ratio (WHtR) was calculated by dividing WC by height. The cut-off point  $WHtR \geq 0.5$  was used as a risk factor for the development of cardiometabolic diseases [28].

Body composition evaluation was performed using the Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) method (Lunar Prodigy Advance, GE Medical Systems Lunar, Milwaukee, WI, USA). The examination was performed in the Diagnostic Imaging sector of the UFV Health Center by a specialized technician. During the examination, the child had fasted and was wearing light clothing without any metal trim. The child remained supine on a stretcher until the reading was completed by the equipment. Excessive body fat was assessed using the cut-off points proposed by Lohman (1992) [29] and the increased gynoid and android body fat were classified using the 85th percentile of the sample.

A previously trained team measured blood pressure using an automatic device (Omron® HEM 907 Veron Hills, Illinois, USA). Each child sat at rest for 5 minutes with their right arm at the same level as their heart. Subsequently, blood pressure was measured three times and the mean of the last two measurements was evaluated according to the Brazilian Hypertension Society (2016) [30].

## **2.4 Biochemical variables**

Biochemical examinations were performed at the Clinical Analysis Laboratory of the UFV Health Centre. Blood samples were collected by venipuncture at the

antecubital region of children who had gone through 12 hours of fasting. Aliquots of this biological material were kept in 2 ml eppendorf, encoded and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$ . We measured total cholesterol concentration and fractions (high-density lipoprotein - HDL-c and low-density lipoprotein - LDL-c), as well as concentrations of triglycerides, glucose, uric acid, and high-sensitive C reactive protein (hs-CRP) using automated equipment (BioSystems 200 Mindray® model, Nanchan, China), according to the manufacturer recommendations in the Bioclin® kits (Belo Horizonte, MG, Brazil). hs-CRP and uric acid concentrations were measured by an immunoturbidimetric and enzymatic colorimetric methods, respectively.

Total cholesterol  $\geq 170\text{mg/dL}$ , HDL-c  $< 45\text{mg/dL}$ , LDL-c  $\geq 110\text{mg/dL}$ , triglycerides  $\geq 75\text{mg/dL}$ , glucose  $\geq 100\text{mg/dL}$  and fasting insulin  $> 15\mu\text{U/ml}$  were considered inadequate according to the Brazilian Cardiology Society (2017) [31] and the American Diabetes Association (2017) [32]. Due to the absence of cut-off points defined for the age range of the study, the 90th and the 85th percentiles of the sample were used to classify increased values of hs-CRP ( $\geq 1.82\text{mg/L}$ ) and uric acid, respectively.

The insulin electrochemiluminescence immunoassay was done to evaluate insulin using the Elecsys Insulin® test by Elecsys Insulin® test (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA) with a detection limit of 0.200-1000  $\mu\text{U/mL}$ . Insulin resistance was estimated by the homeostasis model of insulin resistance (HOMA-IR) according to Matthews *et al.* (1985) [33] and increased values were classified according to the 85th percentile of the sample.

The serum homocysteine, leptin, apolipoproteins A1 (ApoA1) and B (ApoB) concentrations were analyzed through commercial ELISA kits, using the chemiluminescence method (standardized protocols from Diagnóstico Brasil), enzyme immunoassay method, and kinetic nephelometry method (Beckman Coulter, CA, USA), respectively. Due the lack of specific cut-off points for children, altered values were classified using the 15th percentile for ApoA1 and the 85th percentiles for homocysteine, leptin, and ApoB. The increased apoB/ApoA1 ratio was also calculated using as cut-off point the 85th percentile of the sample [34].

## 2.5 Statistical Analysis

Analysis were carried out in Statistical Package for the Social Science® (SPSS) version 21 and Stata version 13 (StataCorp LP). The Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate the normality of the variables, as well as graphical analysis and asymmetry coefficients. Pearson chi-square test was used to verify association between categorical variables. Spearman's correlation coefficient was used to evaluate the association between serum hs-CRP and the independent variables.

Increased hs-CRP showed a prevalence of 10% in the sample, therefore, the results were presented as odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI 95%) measured by logistic regression [35, 36]. The analyzes were performed between the concentrations of hs-CRP (dependent variable) and anthropometric, body composition, biochemical and clinical variables (explanatory variables). Sex, age, ethnicity, income, sedentary behavior and body fat percentage were used as adjustment variables in the final regression models. The Hosmer & Lemeshow test showed the fit of the final model to be adequate ( $P>0.05$ ).

In addition, the association between hs-CRP and numbers of cardiometabolic risk factors was verified through a simple linear regression adjusting for age, sex, ethnicity, income, sedentary behavior, and body fat percentage. Traditional cardiometabolic risk factors (excess of weight; increased WP, NP, % body fat, gynoid and android body fat, serum total cholesterol, LDL-c, triglycerides, HOMA-IR, insulin, blood pressure; low HDL-c; WHtR>0.5; hyperglycemia); metabolic syndrome (MetS) components (increased WP, blood pressure, glucose, triglycerides, and low HDL-c); nontraditional cardiometabolic risk factors (increased uric acid, homocysteine, leptin, apoB; low apoA1; presence of HTGWP); accumulation of cardiometabolic risk factors from the final regression model (parameters presented in table 4). The level of statistical significance was 5%.

## **2.6 Ethical Standards Disclosure**

This study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all the procedures involving human subjects were approved by the Ethics Committee on Human Research of the Federal University of Viçosa (UFV), case n° 663.171/2014. Also, this project was presented to the Municipal Department of Education, the Regional Superintendent of Education and principals of

schools. Written Informed Consent was obtained from all the children's parents after the researchers read and explained the document.

### 3. RESULTS

Approximately half of the sample was 9 years old (51.4%) and female (52.6%). A considerable part of the sample was non-white (67.4%). High prevalence of excessive weight (32%) and body fat (48.3%) were observed (Table 1). The total mean of serum hs-CRP concentration was 0.62 ( $\pm$  1.44) mg/L.

There was a higher prevalence of increased hs-CRP ( $\geq$  90<sup>th</sup> percentile) in overweight children (15.2%), with increased WP (19.7%), elevated gynoid (20.8%) and android (21.2%) body fat, with low HDL-c (17.2%) and hyperglycemia (50.0%) (Table 1). There was also a higher prevalence of increased hs-CRP in children with the presence of nontraditional cardiometabolic risk factors such as increased concentrations of uric acid (23.7%), homocysteine (20.5%), leptin (18.9%), and apoB (23.1%) (Table 2).

In addition, we found that hs-CRP was correlated to several anthropometric, biochemical and clinical parameters in this population ( $P < 0.05$ ) (Table 3).

According to the multivariate logistic regression analysis, children with excessive weight, abdominal obesity (OR: 2.90, 95% CI: 1.37-6.13), increased gynoid (OR: 2.80, 95% CI: 1.23-6.43) and android body fat (OR: 2.91, 95% CI: 1.26-6.72), low HDL-c (OR: 2.60; 95% CI: 1.23-5.50), hyperglycemia (OR: 14.23; 95% CI: 2.57-78.68), increased uric acid (OR: 3.59, 95% CI: 1.60-8.02), homocysteine (OR: 2.81, 95% CI: 1.08-7.36), and apoB (OR: 2.84, 95% CI: 1.09-7.40) presented higher chances to have increased hs-CRP regardless of age, sex, ethnicity, income, sedentary behavior, and body fat percentage (Table 4).

We emphasize the associations between hs-CRP and the accumulation of traditional cardiometabolic risk factors ( $\beta=0.226$ ;  $P=0.024$ ; 95% CI=0.030-0.422), MetS components ( $\beta=0.265$ ;  $P=0.006$ ; CI 95%=0.078-0.452), nontraditional cardiometabolic risk factors ( $\beta=0.349$ ;  $P=0.003$ ; CI 95%=0.122-0.575), and cardiometabolic risk factors identified in the final regression model presented in table 4 ( $\beta=0.397$ ;  $P=0.001$ ; CI 95%=0.175-0.619) (Figure 1).

### 4. DISCUSSION

In the present study, children with traditional cardiometabolic risk factors (excessive weight, increased gynoid and android body fat), with MetS components (abdominal obesity, low HDL-c, and hyperglycemia), and nontraditional cardiometabolic risk factors (increased uric acid, homocysteine, and apoB) presented higher chances to have elevated hs-CRP. Serum hs-CRP concentrations were positively associated with the increase in the number of cardiometabolic risk factors and MetS components.

The association of serum hs-CRP with excessive weight and abdominal obesity is consistent with previous studies performed with children and adolescents classified as overweight and obese by the BMI or body fat percentage [4,5,13,16,37], as well as in children with increased waist circumference [13-15,38]. This association suggests that, although there are no cut-off points of hs-CRP for infant population, obesity-related subclinical inflammation is already observed in early ages. This result can be explained by the increase in interleukin-6 (IL-6) levels, the main regulator of CRP synthesis in the liver, in individuals with excessive weight and increased central adiposity once this cytokine is secreted by adipocytes [8,15,39]. Moreover, research has shown that childhood obesity and the presence of subclinical inflammation may promote the activation of atherosclerotic mechanisms [15,40]. We believe that increased hs-CRP might be a potent mediator between the obesity and the beginning of atherosclerosis in childhood.

The relationship between lipid metabolism and systemic inflammation has already been evidenced [41, 42]. In this study, we also observed an association between hs-CRP and low HDL-c. Muramoto *et al.* (2016) [42], in a research conducted with 124 children and adolescents, observed that individuals with CRP  $\geq 5$  mg/L presented changes in the lipid profile, and, for each increase of 1 mg/L in serum CRP concentration, a reduction of 0.072 mg/dL HDL-c occurs, regardless of the individual's nutritional status. Other researches with children and adolescents also observed equivalent results [5,14, 43, 44]. Some predisposed individuals with high body fat can produce different cytokines in the adipose tissue that could mediate the association between hs-CRP and HDL-c [16]. Another possible mechanism could be related to alterations in IL-6 levels, as this adipokine stimulates lipolysis by affecting the action of lipoprotein lipase [45].

Furthermore, we found an association between serum hs-CRP and hyperglycemia. It is known that subclinical inflammation and activated innate immunity have an important role in the pathophysiology of abnormal glucose metabolism [46, 47]. Studies with adults have shown risk of type 2 diabetes mellitus (DM2) development to be highly associated with increased CRP suggesting that low-grade chronic inflammation co-exists with glucose intolerance and compensatory increase in insulin secretion [48,49]. Therefore, it is indicated that this inflammatory marker can be a powerful predictor of DM2 [47] and may be used to better target individuals for lifestyle interventions [46-50].

Although the mechanisms underlying the association between CRP and hyperglycemia have not been fully elucidated, there some possible explanations. This association may be in part linked to an increase production of pro-inflammatory cytokines, such as IL-6 and TNF- $\alpha$  [46, 47]. These pro-inflammatory markers, as well as CRP, are suggested to induce insulin resistance and gluconeogenesis, subsequent hyperglycemia, and attenuate insulin signaling and sensitivity through insulin receptor substrate phosphorylation [46-50]. Moreover, hyperglycemia was the best predictor to hs-CRP in this population, however, further longitudinal investigations with the pediatric population are necessary to better elucidate the mechanisms involved in this relationship.

In this study, hs-CRP was associated to nontraditional cardiometabolic risk factors. There are evidences showing that hyperuricemia, hyperhomocysteinemia, and increased atherogenic apoB are involved in the pathogenesis of endothelial dysfunction and atherosclerosis process by inducing proliferation of vascular smooth muscle cells, increasing thromboxane formation, impairing nitric oxide production, stimulating oxidative stress, inducing vascular inflammation and artery damage [51-53]. Researches have demonstrated that uric acid stimulates the production of IL-6, TNF- $\alpha$ , and up-regulates CRP expression by human mononuclear cells and cultured human vascular cells, respectively [51, 54].

Our results are similar to previous studies linking hs-CRP with uric acid [54-56], homocysteine [57,58], and Apo B concentrations [55] in children, suggesting that these altered markers may be associated to the development of subclinical inflammation and aggravate the risk of CVD. However, studies are controversial [38, 59] and there is still

a gap in the knowledge on the relationship between hs-CRP and nontraditional risk factors in infant population.

Studies with adults have shown an association between serum hs-CRP concentration and increased numbers of cardiometabolic risk factors [11,60]. In addition, Giannini *et al.* (2017) [16] evaluated the association between hs-CRP and MetS in Brazilian adolescents, identifying that this marker was progressively higher in those with higher numbers of MetS components. Similar results were found in other studies conducted with Brazilian [61] and Chilean youth [62], suggesting the possibility of using hs-CRP as maker of MetS [16,62]. Our results show that this association is also observed in the beginning of life, corroborating with the data presented by Guran *et al.* (2007) [63]. Moreover, this is the first study to evaluate the association between hs-CRP and the accumulation of nontraditional cardiometabolic risk factors in a representative pediatric population.

Although the consequences of subclinical inflammation in children are not fully understood, studies have shown increased serum hs-CRP concentration to lead to adverse effects on vascular endothelium, which, together with cardiometabolic alterations, may favor the development of atherosclerosis [63-65]. In this study, we observed a prevalence of 9.1% (n = 32) of the evaluated children to have hs-CRP levels greater than 2mg/L, considered to be a CVD high-risk factor in adult population [10,31]. Thus, children with increased hs-CRP levels, especially those with excessive weight, need early prevention strategies to avoid the emergence of associated comorbidities.

Our study had some limitations. First, is the absence of a well-established cut-off point to define high values for hs-CRP in children. However, our results are similar to other studies with adults and adolescents [10,16,31], and therefore, the cut-off of 2 mg/L to establish associations with cardiometabolic risk factors and MetS components in the infant population seem to be also reasonable, as shown in our study ( $\geq 90$  percentile = 1.82 mg/L). Second, is the use of a single measurement of hs-CRP. It is recommended to repeat the measurements once concentrations might be affected by recent inflammation and more severe infections, nevertheless, children with CRP  $\geq 10$  mg/L were excluded from the study. Third, measurement of other markers of inflammation could provide further information on the association between subclinical inflammation and cardiometabolic risk factors in infancy. Lastly, we emphasize the

cross-sectional nature of our study, which does not allow for establishing causal relationship between hs-CRP and risk factors.

Some benefits of this study should be considered. The sample was homogeneous in relation to the physiological characteristics, being constituted by prepubertal children, which contributes to the reduction of possible influences on body composition. Moreover, this research is one of the few conducted in developing countries that investigated the association between serum hs-CRP concentration and cardiometabolic risk factors in childhood, being the first Brazilian representative study to date with prepubescent children. As metabolic changes influence subclinical inflammation and vice versa, the evaluation of hs-CRP can be considered a useful tool for the early detection of children at higher risk of developing CVD and MetS.

## **5. CONCLUSION**

In conclusion, Brazilian children presented higher chances to have increased hs-CRP in the presence of traditional cardiometabolic risk factors (excessive weight, elevated gynoid and android body fat), MetS components (abdominal obesity, low HDL-c and hyperglycemia), and nontraditional cardiometabolic risk factors (increased uric acid, homocysteine, and apoB), indicating the early occurrence of metabolic disorders and their relation to subclinical inflammation. Serum hs-CRP concentration was also directly associated to an increase in the number of cardiometabolic risk factors (traditional and nontraditional) and MetS components. Since hs-CRP assessment is a low-cost test and an important marker during the acute phase of inflammatory processes, we suggest that this protein should be routinely evaluated in children with similar characteristics of this population aiming the prevention of CVD and MetS in the future.

## **DATA AVAILABILITY**

The PASE data used to support the findings of this study are restricted by the registration n° 663.171/2014 in order to protect patient privacy. Data are available from corresponding author for researchers who meet the criteria for access to confidential data.

*Acknowledgements and Funding sources:* We are grateful to all the children who participated in this study, as well as their parents or guardians. We also thank the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) for the scholarships granted to LG Suhett, NP Rocha, MA Silva, MS Filgueiras LC Milagres. This work was supported by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) under grant number 407547/2012-6 and 478910/2013-4. We appreciate BioClin® (Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil) for their support in the biochemical analyses. Moreover, HHM Hermsdorff and MCG Peluzio have a scholarship in Research Productivity from CNPq. The CNPq had no role in the design, analysis or writing of this article.

*Conflict of interest:* The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

## REFERENCES

- [1]. M. De Onis, C. Martínez-Costa, F. Núñez, G. Nguefack-Tsague, A. Montal, J. Brines, “Association between WHO cut-offs for childhood overweight and obesity and cardiometabolic risk,” *Public Health Nutr*, vol. 16, no.4, pp. 625–630, 2012.
- [2]. World Health Organization, “Consideration of the evidence on childhood obesity for the Commission on Ending Childhood Obesity: report of the ad hoc working group on science and evidence for ending childhood obesity,” Geneva, Switzerland, 2016.
- [3]. World Health Organization. Obesity, “Preventing and managing the global epidemic., Report of a WHO consultation on obesity,” Geneva, Switzerland, 1998.
- [4]. J. Kim, R. Bhattacharjee, L. Kheirandish-Gozal, A. Khalyfa, O.S. Capdevila, R. Tauman et al., “Insulin Sensitivity, Serum Lipids, and Systemic Inflammatory Markers in School-Aged Obese and Non obese Children,” *Int J Pediatr*, pp.1-6, 2010.
- [5]. M. Siervo, D. Ruggiero, R. Sorice, T. Nutile, M. Aversano, M. Iafusco et al., “Body mass index is directly associated with biomarkers of angiogenesis and inflammation in children and adolescents,” *Nutrition*, vol.28, no.3, pp.262-66, 2012.
- [6]. M.M.R. Alvarado and C.S. Roitz, “Relación entre los niveles séricos de la proteína C reactiva y medidas antropométricas; una revisión sistemática de los estudios realizados en Suramérica,” *Nutr Hosp*, vol. 27, no.4, pp.971-977, 2012.
- [7]. V. Pasceri, J.T. Willerson, E.T. Yeh, “Direct pro inflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells,” *Circulation*, vol.102, no. 18, pp.2165–8, 2000.
- [8]. P. Libby, P.M. Ridker, A. Maseri, “Inflammation and atherosclerosis,” *Circulation*, vol.105, no.9, pp.135-43, 2002.
- [9]. P.M. Ridker, C.H. Hennekens, J.E. Buring, N. Rifai, “C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women,” *N Engl J Med*, vol.342, no.12, pp. 836–43, 2000.
- [10]. T.A. Pearson, G.A. Mensah, R.W. Alexander, J.L. Anderson, R.O. Cannon 3rd, M. Criqui et al., “Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare

- professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association,” *Circulation*, vol.107, no.3, pp.499-511, 2003.
- [11]. D. Ganguli, N. Das, I. Saha, K.R. Sanapala, D. Chaudhuri, S. Ghosh et al., “Associação entre Marcadores Inflamatórios e Fatores de Risco Cardiovascular em Mulheres de Kolkata, W.B, Índia,” *Arq Bras Cardiol*, vol. 96, pp.38-46, 2010.
- [12]. R.J. Bisoendial, M. Boekholdt, M. Vergeer, E.S. Stroes, J.J. Kastelein, “C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease,” *European Heart Journal*, vol. 31, no.7, pp.2087–2095, 2010.
- [13]. N.M. Al-Daghri, O.S. Al-Attas, M. Alokail, K. Alkharfy, K. Wani, O.E. Amer. et al., “Does visceral adiposity index signify early metabolic risk in children and adolescents? Association with insulin resistance, adipokines, and subclinical inflammation,” *Pediatric Research*, vol.75, no.3, pp.459-63, 2014.
- [14]. L. Soriano-Guillén, B. Hernández-García, J. Pita, N. Domínguez-Garrido, G. Del Río-Camacho, A. Rovira, “High sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents,” *Eur J Endocrinol*, vol.159, no.1, R1-4, 2008.
- [15]. C. Lazarou, D.B. Panagiotakos, C. Chrysohoou, C. Andronikou, A.L. Matalas, “C-Reactive protein levels are associated with adiposity and a high inflammatory foods index in mountainous Cypriot children,” *Clin Nutr*, vol.29, no.6, pp.779-83, 2010.
- [16]. D.T. Giannini, M.C.C. Kuschir, C.L. Oliveira, KV. Bloch, B.D. Schaan, F.V. Cureau et al., “C-reactive protein in Brazilian adolescents: distribution and association with metabolic syndrome in ERICA survey,” *Eur J Clin Nutr*, vol.71, no.10, pp.1206-1211, 2017.
- [17]. M. Balas-Nakash, O. Perichart-Perera, A. Benítez-Arciniega, M. Tolentino-Dolores, J. Mier-Cabrera, F. Vadillo-Ortega, “Asociación entre adiposidad, inflamación y factores de riesgo cardiovascular en un grupo de escolares mexicanos,” *Gac Med Méx*, vol.149, pp.196-203, 2013.
- [18]. Oldewage-Theron and Kruger, “The association between diet quality and subclinical inflammation among children aged 6–18 years in the Eastern Cape, South Africa,” *Public Health Nutr*, vol.20, no.1, pp.102-111, 2016.

- [19]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [homepage on the internet], “Censo cidades (2015),” Available from: <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1;2015> (last accessed August 2016).
- [20]. L.G. Suhett, B.K.S. Silveira, M.S. Filgueiras, M.C.G. Peluzio, H.H.M. Hermsdorff, J.F. Noaves, “Inverse association of calcium intake with abdominal adiposity and C-reactive protein in Brazilian children,” *Public Health Nutr*, vol.21, no.10, pp.1912-1920, 2018.
- [21]. American Academy of Pediatrics, Council on Communications and Media. “Children, adolescents, and the media,” *Pediatrics*, vol.132, no.5, pp.958–961, 2013.
- [22]. D.B. Jelliffe and World Health Organization, “Evaluación del estado de nutrición de la comunidad,” Organización Mundial de Salud, Ginebra, Switzerland, 291p, 1968.
- [23]. World Health Organization, “WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world’s children and adolescents,” Geneva, Switzerland, 2009.
- [24]. M. Onis, A.W. Onyango, E. Borghi, A. Siyam, C. Nishida, J. Siekmann, World Health Organization, “Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents,” *Bull World Health Organ*, vol. 85, no.9, pp. 660-667, 2007.
- [25]. M.S. Filgueiras, S.A. Vieira, P.C.A. Fonseca, P.F. Pereira, A.Q. Ribeiro, S.E. Priore et al., “Waist circumference, waist-to-height ratio and conicity index to evaluate android fat excess in Brazilian children,” *Public Health Nutr*, vol. 18, pp.8:1-7, 2018.
- [26]. O.O. Nafiu, C. Burke, J. Lee, T. Voepel-Lewis, S. Malviya, K.K. Tremper, “Neck circumference as a screening measure for identifying children with high body mass index,” *Pediatrics*, vol.126, no.2, pp. 306-310, 2010.
- [27]. I. Lemieux, A. Pascot, C. Couillard, B. Lamarche, A. Tchernof, N. Alméras et al., “Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men?,” *Circulation*, vol.102, no.2, pp.179-84, 2000.

- [28]. M. Ashwell and H. Hsieh, "Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity," *Int J Food Sci Nutr*, vol. 56, no.5, pp.303-307, 2005.
- [29]. T.G. Lohman, "Advances in Body Composition Assessment: Current Issues in Exercise Science," *Pediatr Exerc Sci*, Monograph n3. Champaign, Illinois: Human Kinetics Publishers, 1992.
- [30]. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia, "VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial," *Arq Bras Cardiol*, vol.107, no.3, 2016.
- [31]. A.A. Faludi, C.O.M. Izar, J.F.K. Saraiva, A.P.M. Chacra, H.T. Bianco, A. Afiune Neto et al., Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), "Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017," *Arq. Bras. Cardiol*, vol.109, no.1, pp.1-76, 2017.
- [32]. American Dietetic Association (ADA), "Standards of medical care in diabetes mellitus," *Diabetes Care*, vol. 40, S1-S2, 2017.
- [33]. D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski, B.A. Naylor, D.F. Treacher, R.C. Turner, "Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man," *Diabetologia*, vol.28, pp.412-19, 1985.
- [34]. A.P.P. Castro, H.H.M. Hermsdorff, L.C. Milagres, F.M. Albuquerque, M.D.S Filgueiras, N.P. Rocha et al., "Increased ApoB/ApoA1 ratio is associated with excess weight, body adiposity, and altered lipid profile in children," *J Pediatr*, vol. 17, pp.30681-2, 2018.
- [35]. P.M.S.B. Francisco, M.R. Donalisio, M.B.A. Barros, C.L.G. Cesar, L. Carandina, M. Goldbaum, "Medidas de associação em estudo transversal com delineamento complexo: razão de chances e razão de prevalência," *Rev Bras Epidemiol*, vol.11, no.3, pp.347-355, 2008.
- [36]. V.N. Hirakata, "Estudos transversais e longitudinais com desfechos binários: qual a melhor medida de efeito a ser utilizada?," *Revista HCPA*, vol.29, no.2, pp.174-76, 2009.
- [37]. R. Nishide, M. Ando, H. Funabashi, Y. Yoda, M. Nakano, M. Shima, "Association of serum hs-CRP and lipids with obesity in school children in a 12-

- month follow-up study in Japan,” *Environ Health Prev Med*, vol.20, no.2, pp.116-122, 2014.
- [38]. A. Teles, C. Rego, C. Dias, J. Guimaraes, “C-reactive protein: a marker of adiposity or cardiometabolic comorbidities of paediatric obesity?,” *Public Health Nutrition*, vol. 15, no.8A, pp.1564-, 2012.
- [39]. V. Mohamed-Ali, S. Goodrick, A. Rawesh, D.R. Katz, J.M. Miles, J.S. Yudkin et al., “Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor in vivo,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol.82, no.12, pp.4196-4200, 1997.
- [40]. P. Arnaiz, F. Pino, A. Marín, S. Barja, M. Aglony, B. Cassis et al., “Association between a cardiovascular risk score and early markers of atherosclerotic disease in Chilean children,” *Rev Med Chil*, vol.138, no.10, pp.1226-1231, 2010.
- [41]. M. Wendel, R. Paul, A.R. Heller, “Lipoproteins in inflammation and sepsis. II. Clinical aspects,” *J Intensive Care Med* 2007, vol. 33, no.1, pp.25-35, 2007.
- [42]. G. Muramoto, D.A. Figueiredo, S.E. Correa, “Lipid profiles of children and adolescents with inflammatory response in a paediatric emergency department,” *Ann Med*, vol.48, no.5, pp.323-9, 2016.
- [43]. E.S. Ford, D.A. Galuska, C. Gillespie, J.C Will, W.H. Giles, W.H. Dietz, “C-reactive protein and body mass index in children: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994,” *J Pediatr*, vol.138, no. 4, pp.486-492, 2001.
- [44]. M.B. Lande, T.A. Pearson, R.P. Vermilion, P. Auinger, I.D. Fernandez, “Elevated Blood Pressure, Race/Ethnicity, and C-Reactive Protein Levels in Children and Adolescents,” *Pediatrics*, vol.122, no.6, pp.1252-1257, 2008.
- [45]. G. Van Hall, A. Steensberg, M. Sacchetti, C. Fischer, C. Keller, P. Schjerling et al., “Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 88, no. 7, pp.3005-10, 2003.
- [46]. J.C. Pickup and D. Frerking, “Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes,” *Diabetes Care*, vol.27, no. 3, pp.813-23, 2004.
- [47]. X. Wang, W. Bao, J. Liu, Y. OuYang, D. Wang, S. Rong et al., “Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes,” *Diabetes Care*, vol.36, no.1, pp.166–175, 2013.
- [48]. K. Kato, T. Otsuka, Y. Saiki, N. Kobayashi, T. Nakamura, Y. Kon et al., “Association between Elevated C-Reactive Protein Levels and Prediabetes,

- Particularly Impaired Glucose Tolerance,” *Canadian Journal of Diabetes*, vol.17, pp.30358-1, 2018
- [49]. T.H. Gala, C. Herder, F. Rutters, M. Carstensen-Kirberg, C. Huth, C.D. Stehouwer et al., “Association of Changes in Inflammation with Changes in Glycemia, Insulin Resistance and Secretion: a DIRECT study based on KORA,” *Diabetes Metab Res Ver*, vol.34, no.8, pp.e3063, 2018.
- [50]. C. D’Alessandris, R. Lauro, I. Presta, G. Sesti, “C-reactive protein induces phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser<sup>307</sup> and Ser<sup>612</sup> in L6 myocytes, thereby impairing the insulin signalling pathway that promotes glucose transport,” *Diabetologia*, vol.50, no.4, pp.840–849, 2007.
- [51]. J. Kanellis and D.H. Kang, “Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease,” *Semin Nephrol*, vol.25, n.1, pp.39-42, 2005.
- [52]. K. McCuller, “Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis,” *Clin. Pharmacol*, vol.8, no.2, pp.211–9, 2015.
- [53]. M.Y. Hrira, M. Kerkeni, B.K. Hamda, H. Chaheda, S. Ferchichi, F. Addad et al., “Apolipoprotein A-I, apolipoprotein B, high-sensitivity C-reactive protein and severity of coronary artery disease in tunisian population,” *Cardiovascular Pathology*, vol.21, n.6, pp.455–460, 2012.
- [54]. J. Bassols, J.M. Martínez-Calcerrada, A. Prats-Puig, G. Carreras-Badosa, F. Días-Roldán, I. Osiniri et al., “Uric acid, carotid intima-media thickness and body composition in prepubertal children,” *Pediatr Obes*, vol.11, n.5, pp.375-82, 2016.
- [55]. T. Yoshida, T. Kaneshi, T. Shimabukuro, M. Sunagawa, T. Ohta, “Serum C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors and adipocytokines in Japanese children,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 91, n. 6, pp.2133-7, 2006.
- [56]. M. Valle, R. Martos, M.D. Cañete, R. Valle, E.L. van Donkelaar, F. Bermudo et al., “Association of serum uric acid levels to inflammation biomarkers and endothelial dysfunction in obese prepubertal children,” *Pediatr Diabetes*, vol.16, no.6, pp.441-7, 2015.
- [57]. R. Martos, M. Valle, R. Morales, R. Cañete, M.I. Gavilan, V. Sánchez-Margalet, “Hyperhomocysteinemia correlates with insulin resistance and low-grade systemic inflammation in obese prepubertal children,” *Metabolism*, vol.55, no.1, pp.72-7, 2006.

- [58]. E.S. Ford, "C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000," *Circulation*, vol.108, no.9, pp.1053-8, 2003.
- [59]. P. Navarro, O. de Dios, T. Gavela-Pérez, A. Jois, C. Garcés, L. Soriano-Guillén L, "High-Sensitivity C-Reactive Protein and Leptin Levels Related to Body Mass Index Changes Throughout Childhood," *J Pediatr*, vol. 178, pp.178-182, 2016.
- [60]. E.A. Bermudez, N. Rifai, J. Buring, J.E. Manson, P.M. Ridker, "Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women," *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol.22, no.10, pp.1668-73, 2002.
- [61]. A.C. Oliveira, A.M. Oliveira, L. Adan, N. Oliveira, A. Silva, A. Ladeia, "C-reactive protein and Metabolic Syndrome in youth: A Strong relationship?," *Obesity*, vol.16, no.5, pp.1094-8, 2008.
- [62]. S. Barja, M. Acevedo, P. Arnaiz, X. Berríos, C. Bambs, B. Guzmán et al., "Marcadores de aterosclerosis temprana y síndrome metabólico en niños," *Rev Med Chil*, vol.137, no.4, pp.522-530, 2009.
- [63]. O. Guran, F. Akalin, C. Ayabakan, F.Y. Dereli, G. Haklar, "High-sensitivity C-reactive protein in children at risk for coronary artery disease," *Acta Paediatr*, vol.96, no.8, pp.1214-1219, 2007.
- [64]. M. Litwin, J. Michałkiewicz, A. Niemirska, L. Gackowska, I. Kubiszewska, A. Wierzbicka et al., "Inflammatory activation in children with primary hypertension," *Pediatr Nephrol*, vol. 25, no.9, pp.1711-1718, 2010.
- [65]. D. Montero, G. Walther, A. Perez-Martin, E. Roche, A. Vinet, "Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in obese children and adolescents: markers and effect of lifestyle intervention," *Obes Rev*, vol.13, no.5, pp.441-55, 2012.

**Table 1.** Traditional cardiometabolic risk factors of children according to serum hs-CRP concentration. Viçosa, MG, Brazil, 2015.

Cardiometabolic risk factors	Total		hs-CRP (mg/L)				P-values
	n	%	<P90		≥P90		
n			%	n	%	n	%
<b>BMI z-score (kg/m<sup>2</sup>)</b>							0.027*
Normal	238	68.0	220	92.4	18	7.6	
Overweight/Obese	112	32.0	95	84.8	17	15.2	
<b>↑ Waist circumference (cm)</b>							0.001*
Absent	274	78.3	245	92.7	20	7.3	
Present	76	21.7	61	80.3	15	19.7	
<b>↑ Neck circumference (cm) †</b>							1.000
Absent	324	92.6	291	89.8	33	10.2	
Present	26	7.4	24	92.3	2	7.7	
<b>↑ WHtR</b>							0.125
Absent	292	83.43	266	91.1	26	8.9	
Present	58	16.57	49	84.5	9	15.5	
<b>↑ Body fat (%)</b>							0.144
Absent	181	51.7	167	92.3	14	7.7	
Present	169	48.3	148	87.6	21	12.4	
<b>↑ Gynoid body fat (g) ‡</b>							0.005*
Absent	297	84.9	273	91.9	24	8.1	
Present	53	15.1	42	79.2	11	20.8	
<b>↑ Android body fat (g) ‡</b>							0.004*
Absent	298	85.1	274	91.9	24	8.1	
Present	52	14.9	41	78.8	11	21.2	
<b>↑ TC (mg/dL)</b>							0.576
Absent	273	78.0	247	90.5	26	9.5	
Present	77	22.0	68	88.3	9	11.7	
<b>↓ HDL-c (mg/dL)</b>							0.005*
Absent	251	71.7	233	92.8	18	7.2	
Present	99	28.3	82	82.8	17	17.2	
<b>↑ LDL-c (mg/dL)</b>							0.616

Absent	299	85.7	270	90.3	29	9.7	
Present	50	14.3	44	88.0	6	12.0	
<b>↑ Triglyceride (mg/dL)</b>							0.300
Absent	189	54.0	173	91.5	16	8.5	
Present	161	46.0	142	88.2	19	11.8	
<b>↑ Glucose (mg/dL)<sup>†</sup></b>							0.015*
Absent	343	98.3	311	90.7	32	9.3	
Present	6	1.7	3	50.0	3	50.0	
<b>↑ HOMA-IR<sup>‡</sup></b>							0.166
Absent	296	85.0	269	90.9	27	9.1	
Present	52	15.0	44	84.6	8	15.4	
<b>↑ Insulin (μU/ml)<sup>†</sup></b>							0.473
Absent	342	98.3	308	90.1	34	9.9	
Present	6	1.7	5	83.3	1	16.7	
<b>↑ Blood pressure (mmHg)<sup>†</sup></b>							0.237
Absent	314	90.0	295	93.9	19	6.1	
Present	35	10.0	35	100.0	0	0.0	

---

hs-CRP, high sensitive C reactive protein; WHtR, waist-to-height ratio; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; HDL-c, high-density lipoprotein; LDL-c, low-density lipoprotein; TC, total cholesterol. <sup>‡</sup>Classification according to the 85<sup>th</sup> percentile of the sample. Pearson's chi-square test; <sup>†</sup>Fisher's exact test (\**P*<0.05).

**Table 2.** Nontraditional cardiometabolic risk factors of children according to serum hs-CRP concentration. Viçosa, MG, Brazil, 2015.

Cardiometabolic risk factors	Total		hs-CRP (mg/L)				P-values
			<P90		≥P90		
	n	%	n	%	n	%	
<b>↑ Uric Acid (mg/dL)<sup>‡</sup></b>							<0.001*
Absent	291	83.1	270	92.8	21	7.2	
Present	59	16.9	45	76.3	14	23.7	
<b>↑ Homocysteine (ng/mL)<sup>‡</sup></b>							0.033*
Absent	221	85.0	201	91.0	20	9.0	
Present	39	15.0	31	79.5	8	20.5	
<b>HTGWP</b>							0.143
Absent	299	85.4	272	91.0	27	9.0	
Present	51	14.6	43	84.3	8	15.7	
<b>↑ Leptin (ng/mL)<sup>‡</sup></b>							0.021*
Absent	294	84.7	268	90.2	29	9.8	
Present	53	15.3	43	81.1	10	18.9	
<b>↓ ApoA1 (mg/dL)<sup>‡‡</sup></b>							0.694
Absent	297	84.8	268	90.5	28	9.5	
Present	52	15.2	46	88.5	6	11.5	
<b>↑ ApoB (mg/dL)<sup>‡</sup></b>							0.007*
Absent	221	85.0	202	91.4	19	8.6	
Present	39	15.0	30	76.9	9	23.1	
<b>↑ ApoB/ApoA1<sup>‡</sup></b>							0.318
Absent	220	84.9	198	90.0	22	10.0	
Present	39	15.1	33	84.6	6	15.4	

hs-CRP, high sensitive C reactive protein; HTGWP, hypertriglyceridemic waist phenotype; Apo B, apolipoprotein B; ApoA1, apolipoprotein A1. Classification according to the 15<sup>th</sup> <sup>‡‡</sup> and 85<sup>th</sup> <sup>‡</sup> percentiles of the sample. Pearson's chi-square test (\**P*<0.05).

**Table 3.** Spearman's correlation between serum hs-CRP concentration and anthropometric, biochemical and clinical parameters in children, Viçosa-MG, Brazil, 2015.

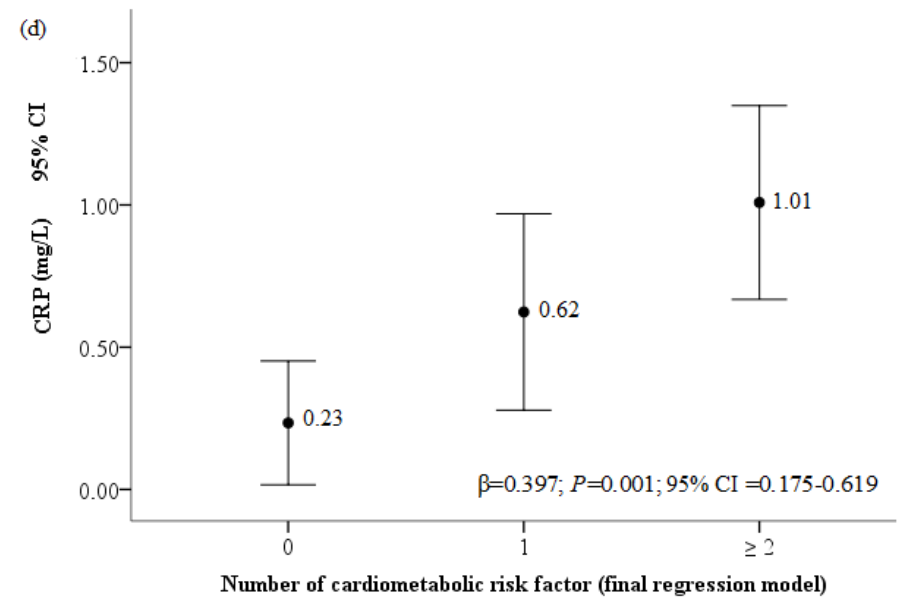
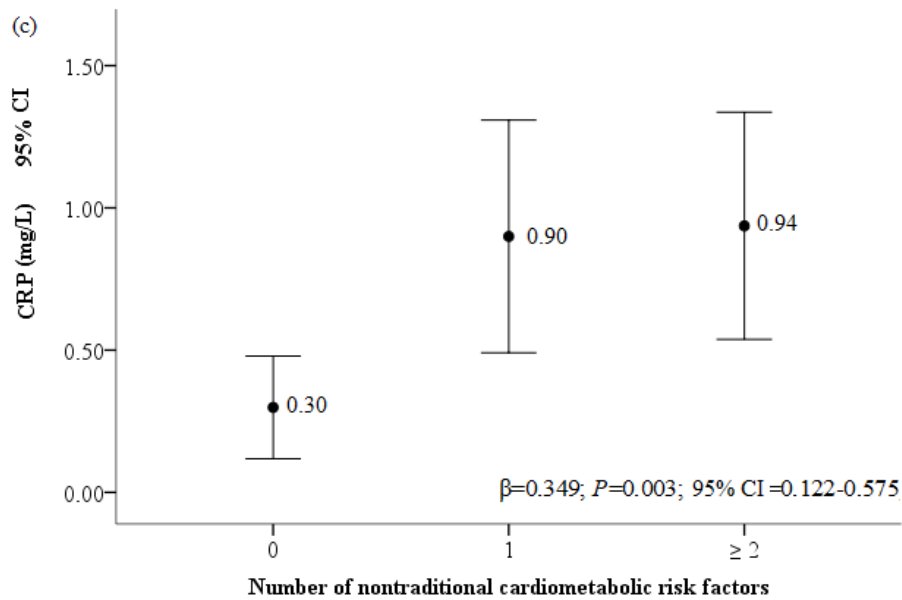
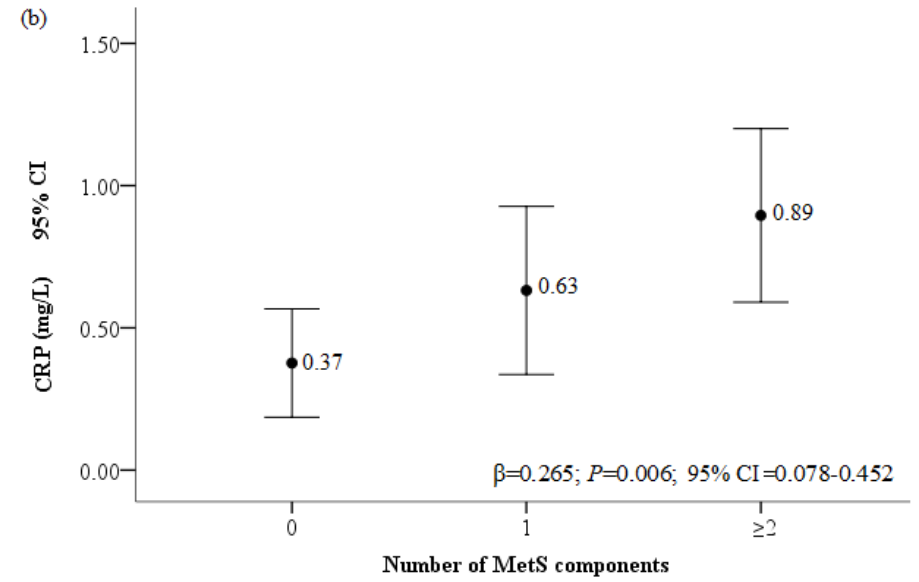
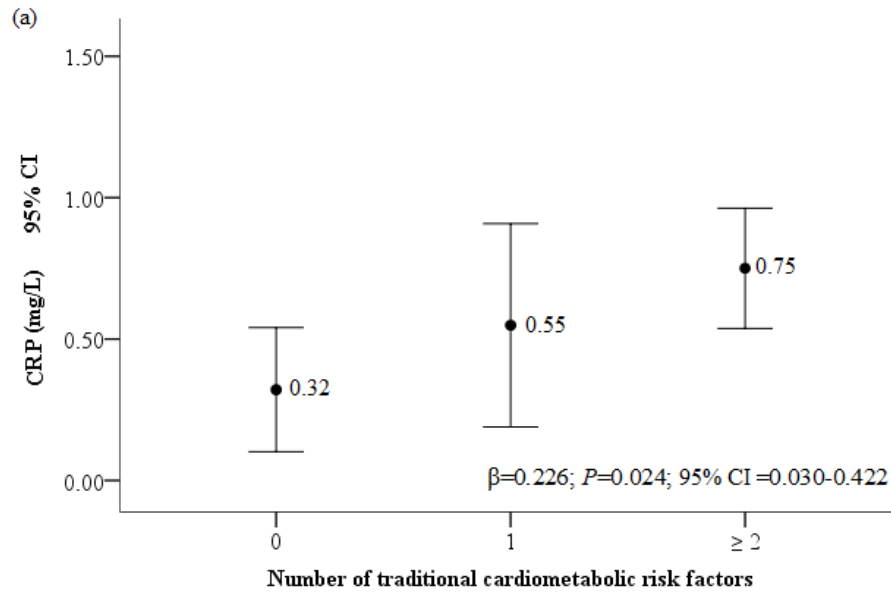
Variables	hs-CRP (mg/L)	
	r	P-values
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.191	<0.001*
Waist circumference (cm)	0.217	<0.001*
Neck circumference (cm)	0.173	0.001*
WHtR	0.228	<0.001*
Bodyfat (%)	0.206	<0.001*
Gynoid body fat (g)	0.222	<0.001*
Android body fat (g)	0.195	<0.001*
TC (mg/dL)	-0.031	0.561
HDL-c (mg/dL)	-0.095	0.076
LDL-c (mg/dL)	-0.019	0.720
Triglyceride (mg/dL)	0.018	0.735
Glucose (mg/dL)	0.048	0.372
HOMA-IR	0.163	0.002*
Insulin (μU/ml)	0.170	0.001*
Diastolic BP (mmHg)	0.100	0.061
Sistolic BP (mmHg)	0.110	0.041*
Uric Acid (mg/dL)	0.101	0.060
Homocysteine (ng/mL)	0.099	0.110
HTGWP	0.150	0.005*
Leptin (ng/mL)	0.033	0.534
Apo A1 (mg/dL)	-0.071	0.187
Apo B (mg/dL)	0.045	0.471
Apo B/Apo A1	0.076	0.222

hs-CRP, high sensitive C reactive protein; WHtR, waist-to-height ratio; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; HDL-c, high-density lipoprotein; LDL-c, low-density lipoprotein; TC, total cholesterol; BP, blood pressure; HTGWP, hypertriglyceridemic waist phenotype; Apo B, apolipoprotein B; ApoA1, apolipoprotein A1. Spearman's correlation test (\* $P < 0.05$ ).

**Table 4.** Crude and adjusted Odds Ratios (OR) of the association between serum hs-CRP concentrations and cardiometabolic risk factors in children, Viçosa-MG, Brazil, 2015.

Cardiometabolic risk factors	hs-CRP $\geq$ P90 (dependent variable)			
	Crude		Adjusted	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
<i>Traditional</i>				
Overweight/Obese <sup>1</sup>	2.19 (1.08-4.43)	0.030*	2.08 (1.01-4.29)	0.046*
↑ Gynoid body fat <sup>1</sup>	2.98 (1.36-6.52)	0.006*	2.80 (1.23-6.43)	0.014*
↑ Android body fat <sup>1</sup>	3.06 (1.39-6.72)	0.005*	2.91 (1.26-6.72)	0.012*
<i>MetS components</i>				
↑ Waist circumference <sup>1</sup>	3.12 (1.51-6.45)	0.002*	2.90 (1.37-6.13)	0.005*
↓ HDL-c <sup>2</sup>	2.68 (1.32-5.45)	0.006*	2.60 (1.23-5.50)	0.012*
↑ Glucose <sup>2</sup>	9.74 (1.89-50.32)	0.007*	14.23 (2.57-78.68)	0.002*
<i>Nontraditional</i>				
↑ Uric acid <sup>2</sup>	4.00 (1.89-8.43)	<0.001*	3.59 (1.60-8.02)	0.002*
↑ Homocysteine <sup>2</sup>	2.59 (1.05-6.40)	0.039*	2.81 (1.08-7.36)	0.034*
↑ Apo B <sup>2</sup>	3.19 (1.32-7.70)	0.010*	2.84 (1.09-7.40)	0.033*

hs-CRP, high sensitive C reactive protein; BMI, body mass index; HDL-c, high-density lipoprotein; Apo B, apolipoprotein B; CI-95%. confidence interval. Multivariate logistic regression (\* $P < 0.05$ ), using as reference hs-CRP  $< P90$  ( $< 1.82$ mg/L). <sup>1</sup>Adjusted by age, sex, ethnicity, income, and sedentary behavior; <sup>2</sup> Adjusted by model 1 + body fat percentage.



**Figure 1:** Mean serum hs-CRP concentration (dependent variable) according the accumulation of altered (a) traditional cardiometabolic risk factors, (b) metabolic syndrome components, (c) nontraditional cardiometabolic risk factors, (d) risk factors from the final regression model in children, Viçosa -MG, Brazil, 2015. Multiple linear regression ( $P < 0.05$ ) adjusted for age, sex, ethnicity, income, and sedentary behavior.

## 6.2 Artigo original 2

### A baixa ingestão de alimentos *in natura* e elevada de ultraprocessados estão associados à inflamação subclínica em crianças brasileiras (estudo PASE)

#### RESUMO

**Introdução:** A dieta é um importante fator de risco modificável na etiologia da obesidade e pode contribuir para o risco cardiometabólico e o estado inflamatório desde a infância. Contudo, estudos que avaliaram a relação do consumo alimentar com a inflamação subclínica ainda são escassos na população pediátrica. **Objetivo:** Avaliar a associação da ingestão dos grupos alimentares “*in natura* e minimamente processados”, “processados” e “ultraprocessados” (UPF) com as concentrações séricas da proteína C reativa (PCR) em crianças. **Metodologia:** Estudo transversal de base populacional realizado com as crianças participantes da Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar – PASE. A amostra foi constituída por 350 crianças com 8 e 9 anos, matriculadas em todas as escolas da área urbana do município de Viçosa – MG. Os dados sociodemográficos e comportamentais foram coletados por meio de questionário semiestruturado. O sangue foi coletado para as análises das concentrações séricas da PCR. Realizou-se avaliação do consumo alimentar por meio de três recordatórios 24 horas (R24H). Os itens alimentares foram classificados de acordo com seu grau de processamento. **Resultados:** Uma maior frequência de PCR aumentada ( $\geq$  percentil 90; 1,82mg/L) foi observada em crianças que realizavam mais que 5 refeições/dia ( $P=0,019$ ). As crianças com baixa ingestão de alimentos *in natura* e minimamente processados (OR=3,11; IC 95%=1,16-8,34), além daquelas com elevada ingestão de ultraprocessados (carnes processadas: OR=2,69; IC 95%=1,04-6,97; guloseimas: OR=2,70; IC 95%=1,02-7,15) apresentaram maiores chances de terem a PCR aumentada. **Conclusão:** O consumo inadequado de alimentos *in natura* e minimamente processados, bem como de UPF, estão associados a maior chance de ter PCR aumentada, demonstrando a importância de hábitos alimentares saudáveis para prevenção da inflamação subclínica desde a infância.

**Palavras-chave:** Inflamação, Criança, Proteína C reativa ultrasensível, Consumo alimentar, Epidemiologia nutricional.

## ABSTRACT

**Introduction:** Dietary intake is an important modifiable risk factor in the etiology of obesity and may contribute to the cardiometabolic risk and the inflammatory state since childhood. Studies that have assessed the relationship between food consumption and subclinical inflammation are still scarce in the pediatric population. **Objective:** To evaluate the association of food groups consumption (fresh, processed, and ultra-processed (UPF)) with serum C reactive protein (CRP) concentrations in children. **Methodology:** This is a population-based cross-sectional study conducted with children from the Schoolchildren Health Assessment Survey (PASE). The sample consisted by 350 children with 8 and 9 years old, enrolled in all urban schools from Viçosa-MG. Sociodemographic and behavioral data were collected through semi-structured questionnaire. Blood samples was collected for the analyses of serum CPR concentrations. Food consumption was assessed through three 24h dietary recalls (R24H). The food items were classified according to its degree of processing. **Results:** A higher frequency of increased CRP ( $\geq 90$  percentile; 1, 82mg/L) was observed in children who ate more than 5 meals/day ( $P=0.019$ ). Children with low intake of fresh food (OR = 3.11; IC 95% = 1.16 -8.34), in addition to those with increased intake of UPF (processed meats: OR = 2.69; CI 95% = 1.04 -6.97; sweets: OR = 2.70; CI 95% = 1.02 -7.15) showed higher chances of having increased CRP. **Conclusion:** The inadequate fresh food and UPF consumption are positively associated with increased CRP, demonstrating the importance of healthy eating habits for prevention of subclinical inflammation since childhood.

**Key words:** Inflammation, High sensitive C-reactive protein, Child, Food consumption, Nutritional epidemiology.

## INTRODUÇÃO

As prevalências de sobrepeso e obesidade infantil aumentaram mundialmente de forma acelerada, sendo considerados graves problemas de saúde pública devido suas associações com o desenvolvimento precoce de outras alterações cardiometabólicas (WHO, 2018). Além disso, o excesso de peso e de gordura corporal estão intimamente relacionados à inflamação subclínica, já que os adipócitos, quando hipertrofiados, aumentam a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (SBC, 2017; GALIC et al., 2010). Essas citocinas, por sua vez, estimulam a produção pelo fígado de proteínas de fase aguda, principalmente a proteína C reativa (PCR). Considerada um importante biomarcador de inflamação subclínica, a PCR está relacionada a vários fatores de risco cardiovascular e aos componentes da síndrome metabólica, inclusive na população infanto-juvenil (SBC, 2017; GIANNINI et al., 2017).

O consumo alimentar é um importante fator de risco modificável na etiologia da obesidade e pode contribuir para o estado inflamatório e para o risco cardiometabólico (SILVEIRA et al., 2018a; ROCHA et al., 2017) desde a infância (SILVEIRA et al., 2018b; GONZÁLEZ-GIL et al., 2017; MINIHANE et al., 2015). Nos últimos anos, o padrão alimentar tem sofrido modificações, com redução do consumo de alimentos *in natura* e minimamente processados, fontes de fibras, compostos antioxidantes e anti-inflamatórios, em consequência do aumento da ingestão de alimentos ultraprocessados (UPF), ricos em açúcares, gorduras (saturada e *trans*) e sódio (BARCELOS et al., 2014; BRASIL, 2014; MONTEIRO et al., 2010). Além disso, o grau de processamento dos alimentos pode ser fator determinante para explicar a relação existente entre a dieta e a ocorrência de doenças crônicas (ROCHA et al., 2017; MONTEIRO et al., 2017; BRASIL, 2014).

Estudos com crianças e adolescentes identificaram associação inversa entre a PCR e a ingestão de frutas e vegetais (NAVARRO et al., 2017; GONZALEZ-GIL et al., 2015), fibras (NAVARRO et al., 2017), vitaminas e minerais (SUHETT et al., 2018; NAVARRO et al., 2017), sugerindo que o consumo adequado de nutrientes e de alimentos *in natura*, pode ter efeito protetor para a inflamação subclínica. Contudo, outros estudos demonstraram resultados diferentes, sendo uma associação controversa na literatura (OLDEWAGE-THERON & KRUGER, 2017; BIBILONI et al., 2013; AU et al., 2012).

Embora as pesquisas que investigam a associação entre hábitos alimentares inadequados e a PCR estejam em evidência, estudos realizados com amostras representativas de crianças ainda são limitados. Além disso, até onde vai nosso conhecimento, não foram encontrados estudos que avaliaram a relação entre o consumo de alimentos classificado de acordo com seus respectivos graus de processamento (MONTEIRO et al., 2010) e a concentração sérica da PCR em crianças.

Uma vez que a infância é uma fase de formação de hábitos alimentares e o mesmo pode estar relacionado à inflamação subclínica, o objetivo desse estudo foi avaliar a associação da ingestão dos grupos alimentares “*in natura* e minimamente processados”, “processados” e “UPF” com as concentrações séricas da PCR em crianças. Nossa hipótese é que as crianças com baixa ingestão de alimentos *in natura* e elevada ingestão de UPF apresentam maiores chances de terem a PCR aumentada.

## **METODOLOGIA**

### **População e delineamento do estudo PASE**

Este estudo faz parte da Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar (PASE), que foi uma investigação transversal, realizada em 2015, com amostra representativa de crianças de 8 e 9 anos matriculadas em todas as escolas públicas e privadas da área urbana de Viçosa, Minas Gerais, Brasil. Todas as etapas da coleta de dados foram realizadas na Universidade Federal de Viçosa (UFV) por nutricionistas treinados (MILAGRES et al., 2017; FILGUEIRAS et al., 2018; SUHETT et al., 2018).

Foram considerados como critérios de não inclusão crianças em uso de medicamentos e com problemas de saúde que alterassem o estado nutricional, a composição corporal, o perfil lipídico, a pressão arterial e/ou o metabolismo glicídico; aquelas em que os pais não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) ou que o contato não foi possível após 3 tentativas.

Uma vez que a concentração sérica da PCR  $\geq 10\text{mg/L}$  está associada à inflamação aguda e quadros infecciosos, e não à inflamação subclínica (FDA, 2005), foram excluídas deste estudo as crianças que se apresentavam nessa condição, sendo a amostra final composta por 350 crianças. O cálculo do tamanho amostral e o processo de amostragem foi descrito em estudo já publicado (SUHETT et al., 2018).

Este estudo foi realizado de acordo com as diretrizes estabelecidas na declaração de Helsinque e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da

Universidade Federal de Viçosa (UFV), processo n ° 663.171/2014. Os responsáveis pelas crianças assinaram o TCLE e receberam retorno dos exames e avaliações realizados, juntamente com as orientações nutricionais e encaminhamentos necessários.

### **Determinação da proteína C reativa sérica**

A coleta de sangue foi realizada no Laboratório de Análises Clínicas da Divisão de Saúde da UFV, com as crianças em 12 horas de jejum e por punção venosa na região antecubital. A proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) foi dosada no soro pelo método imunoturbidimétrico utilizando o equipamento automático (BioSystems 200 Mindray® model, Nanchan, China), de acordo com as recomendações do fabricante do kit Bioclin® utilizado (Belo Horizonte, MG, Brazil). O percentil 90 ( $\geq 1,82$ mg/L) da amostra foi utilizado para classificação da PCR-us (mg/L) aumentada, uma vez que não existe um consenso para pontos de corte para esta faixa etária.

### **Fatores sociodemográficos, maternos, de composição corporal e comportamentais**

Os dados sociodemográficos das crianças e responsáveis foram coletados por meio de questionário semiestruturado aplicado aos pais ou responsáveis pelos pesquisadores. Foram obtidos dados das crianças como sexo, idade, cor da pele, tipo de escola matriculada e área de residência. Também foram obtidas as informações da mãe, como a idade, escolaridade e a renda *per capita*, que foram classificadas de acordo com a mediana da amostra.

A avaliação do percentual de gordura corporal foi realizada pelo método de Absorciometria de raios-x de dupla energia (DXA) (Lunar Prodigy Advance, GE Medical Systems Lunar, Milwaukee, WI, USA). Durante o exame, a criança estava em jejum, usando roupa leve e sem qualquer adorno de metal. A mesma permaneceu em posição supina sobre uma maca até a finalização da leitura pelo equipamento.

O comportamento sedentário foi avaliado a partir do tempo de tela, sendo incluídos vídeo games, computador, televisão, celular ou tablet. A criança foi classificada com comportamento sedentário quando apresentou tempo de tela  $>2$  horas/dia (AAP, 2013).

### **Consumo alimentar**

A avaliação do consumo alimentar foi realizada pela média de três recordatórios 24h (R24H) obtidos em dias não consecutivos, sendo um dia de fim de semana e preenchidos segundo os dados informados pela mãe/responsável e pela criança. Os entrevistadores foram capacitados, visando aumentar a confiabilidade dos dados, e durante as entrevistas foram apresentados utensílios-padrão e álbum fotográfico de alimentos para auxiliar os participantes na determinação das porções (ZABOTTO, 1996).

O número de refeições por dia e o hábito de tomar café-da-manhã foram obtidos por meio do recordatório 24 horas (R24H). O consumo do café-da-manhã foi considerado como a primeira ingestão alimentar que a criança consumia e/ou bebia nas primeiras 2 horas após acordar (KARATZI et al., 2014). Foi utilizada a mediana da amostra para classificação do número de refeições por dia.

As medidas caseiras foram transformadas em gramas (g), miligramas (mg) ou mililitro (mL), para análise da ingestão de energia (kcal) e fibra. A ingestão de fibras foi ajustada pela energia pelo método residual (WILLET, 2013). Para a análise da composição química dos R24H utilizou-se o do *software* Dietpro® 5i, versão 5.8, sendo selecionadas a Tabela Brasileira de Composição Alimentar (NEPA, 2011) e a Tabela de Composição Química dos Alimentos do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA, 2016).

Para avaliar a adequação da ingestão fibras, utilizou-se os valores recomendados no *Dietary Reference Intake* (DRIs), segundo sexo e faixa etária (IOM, 2011). Os alimentos foram classificados em *in natura* ou minimamente processados, processados, ultraprocessados (UPF) e ingredientes culinários de acordo com o grau de processamento dos mesmos (MONTEIRO et al., 2010).

Considerou-se como alimentos *in natura* ou minimamente processados aqueles obtidos diretamente de plantas e animais como as frutas, vegetais, carnes, ovos e leite, além daqueles alimentos submetidos a processos como remoção de partes indesejáveis, cocção, pasteurização, refrigeração ou congelamento. Os alimentos processados são aqueles adicionados de sal ou açúcar, com o objetivo de aumentar a durabilidade do alimento ou modificar o sabor, como compotas, queijos e conservas. Os UPF são aqueles que passaram por processos de industrialização e que apresentam em sua composição a adição de aditivos químicos, como por exemplo os refrigerantes, biscoitos, carnes processadas e guloseimas. Os ingredientes culinários são aqueles

utilizados para temperar preparações como gorduras, sal e açúcar (MONTEIRO et al, 2017; BRASIL, 2014).

Devido à ausência de recomendações diárias para faixa etária do estudo, o consumo de alimentos *in natura* e minimamente processados abaixo do percentil 10 (340,96g/dia), e superior ao percentil 90 para processados (16,50g/dia), UPF (776,35g/dia) e ingredientes culinários (7,66g/dia) foram considerados inadequados. Além disso, os itens alimentares foram agrupados em subgrupos, visando identificar aqueles que mais contribuíam para o consumo de alimentos *in natura* e minimamente processados, processados e UPF. Os percentis 10 de cada subgrupo de alimentos *in natura* e minimamente processados foram utilizados para classificação de baixo consumo, e os percentis 90 para elevada ingestão de cada subgrupo de alimentos processados e UPF.

### **Análise estatística**

As análises estatísticas foram executadas no software *Statistical Package for the Social Science*® versão 21 (SPSS Inc., Chicago, IC, USA). Para avaliação da normalidade das variáveis, o teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado, bem como análise gráfica e coeficientes de assimetria.

O teste de Qui-quadrado de *Pearson* ou Teste Exato de Fisher foram utilizados para verificar associação entre variáveis categóricas. A regressão múltipla de *stepwise* foi efetuada para verificar os subgrupos de alimentos *in natura* e minimamente processados, processados e UPF mais consumidos pelas crianças.

Foi observada uma frequência de 10% para PCR aumentada, e portanto, foi utilizada a regressão logística para avaliar a relação entre o consumo alimentar e a concentração sérica da PCR, com apresentação dos resultados em *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança 95% (IC 95%) (HIRAKATA, 2009). As análises foram realizadas considerando a concentração sérica da PCR como variável dependente. Os modelos foram ajustados por potenciais fatores de confusão identificados na literatura, como idade, sexo, percentual de gordura corporal, comportamento sedentário, renda *per capita*, número de refeições/dia, além da energia (kcal) para os grupos alimentares. Foi considerado como referência as crianças com a PCR abaixo do percentil 90 da amostra.

O teste de *Hosmer & Lemeshow* foi efetuado para verificar a adequação dos ajustes do modelo final. O nível de significância estatística considerado para todos as análises foi de  $\alpha = 5\%$ .

## RESULTADOS

Não foram observadas associações entre a concentração sérica da PCR e variáveis sociodemográficas e maternas. Porém, uma maior frequência (16,7%) da PCR aumentada ( $\geq P90$ ; 1,82mg/L) foi observada em crianças que realizavam maior número de refeições por dia ( $>5$  refeições/dia) ( $P=0,019$ ; Tabela 1).

A média da ingestão calórica foi de 1413,07 ( $\pm 446,77$ ) kcal e observou-se uma elevada prevalência de baixa ingestão de fibras (44%) na amostra. Ainda, uma maior frequência da PCR aumentada foi identificada em crianças com baixa ingestão de alimentos *in natura* (20,0%) ( $P<0,05$ ; Tabela 2).

Os subgrupos de UPF mais consumidos pelas crianças foram “bebidas adoçadas”, “pães, massas e bolos”, “lanches *fast-food*”, “guloseimas”, “biscoitos e salgadinhos *chips*”, “carnes processadas”, e “cereais matinais” (Tabela 3). Além disso, foram observadas maiores frequências da PCR aumentada entre as crianças com consumo elevado de alguns UPF, como as carnes processadas (22,9%) e guloseimas (20,0%) ( $P=0,038$ ; Figura 1). Não foram observadas associações significativas dos subgrupos de alimentos *in natura* e minimamente processados e processados com a PCR.

Após os ajustes por fatores de confusão, na análise de regressão múltipla, as crianças com baixa ingestão de alimentos *in natura* e minimamente processados (OR=3,11; IC 95%=1,16-8,34), bem como elevada ingestão de carnes processadas (OR=2,69; IC 95%=1,04-6,97) e de guloseimas (OR=2,70; IC 95%=1,02-7,15) apresentaram maiores chances de terem a PCR aumentada (Tabela 4).

## DISCUSSÃO

Observamos em nosso estudo que o consumo inadequado de alimentos *in natura* e minimamente processados e de alguns UPF, como carnes processadas e guloseimas, estiveram positivamente associados a PCR aumentada.

O consumo elevado de alimentos de alto índice glicêmico e de alta densidade energética, representado pelo subgrupo guloseimas neste estudo, apresentou associação positiva com a PCR. Observa-se que o padrão alimentar ocidental, caracterizado pelo consumo aumentado de carboidratos refinados e UPF, está relacionado ao desenvolvimento da inflamação subclínica (BARBARESKO et al., 2013; GALLAND,

2010). Evidências epidemiológicas demonstraram que a maior ingestão de alimentos ricos em açúcar, bem como dietas com alto índice glicêmico (IG), estiveram associados a diversos biomarcadores de inflamação, inclusive a PCR (KOEBNICK et al., 2018; GONZÁLEZ et al., 2017; KOSOVA et al., 2013; LEVIATAN et al., 2008), corroborando com os nossos resultados. A ingestão frequente de carboidratos com alto IG está relacionada a picos de glicemia recorrentes na fase pós-prandial precoce, bem como a síntese de ácidos graxos livres (AGL) no fígado na fase pós-prandial tardia (CORTE et al., 2018; CERIELLO, 2005). Ambos são estimuladores da produção de metabólitos de AGL, de radicais livres e da secreção de citocinas pró-inflamatórias, que, por sua vez, podem desencadear processos inflamatórios e formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) (CORTE et al., 2018; ALKHOURI; DIXON; FELDSTEIN, 2009).

Em contrapartida, o padrão alimentar com baixo IG e ingestão adequada de fibras está associado a menores concentrações séricas da PCR (NAVARRO et al., 2017; KHAYYATZADEH et al., 2017). Em nosso estudo, houve uma elevada prevalência de baixa ingestão de fibras (44%). Ademais, a baixa ingestão de alimentos fontes de fibras e com alta densidade nutricional, representado pelo grupo de alimentos *in natura* e minimamente processados, se associou a PCR aumentada. Pesquisas realizadas com crianças e adolescentes também identificaram que o menor consumo de fibras, frutas e vegetais se associaram a maiores valores de PCR (NAVARRO et al., 2017; GONZÁLEZ et al., 2015). Já Almeida-de-Souza et al. (2017), identificaram que a maior variedade no consumo de vegetais, independentemente da quantidade consumida, se associou a menores concentrações séricas da PCR em adolescentes portugueses (12-18 anos).

Além disso, alimentos *in natura* são fontes de compostos antioxidantes, como a vitamina C, betacaroteno, flavonoides e licopeno (SOLDATELI, VIGO, GIUGLIANI, 2016; KAULMANN, BOHN, 2014; BURNIER, DUBOIS, GIRARD, 2011) e podem atuar reduzindo a concentração sérica da PCR e conseqüentemente, atenuando a ocorrência de processos inflamatórios (MADIZI et al., 2018; HERMSDORFF et al., 2010). Ainda, o baixo consumo de vitaminas e minerais está associado a obesidade infantil e comorbidades associadas (SUHETT et al., 2018; WHO, 2015; MOLNAR et al., 2004). Dessa forma, sugere-se que a maior ingestão de alimentos de baixo IG e alimentos *in natura*, de forma geral, apresentem papel importante na prevenção da inflamação subclínica na infância.

O maior consumo de proteínas tem sido associado a maiores concentrações da PCR na população infanto-juvenil (GONZÁLEZ et al., 2017; ACOSTA et al., 2017). No presente estudo, o consumo elevado de carnes processadas, se associou positivamente a PCR, independente do percentual de gordura corporal, visto que a obesidade é considerada um potencial mediador dessa relação (CHAI et al., 2017). Estudos com adultos apresentaram resultados semelhantes (CHAI et al., 2017; LEY et al., 2014; MONTONEN et al., 2012), sugerindo como possível explicação, o alto teor de gorduras saturadas, sódio e aditivos químicos presentes nas carnes processadas (ROHRMANN; LINSEISEN, 2016) que favorecem o aumento da PCR. Diante disso, sugere-se que a substituição de carnes processadas e outros UPF por fontes proteicas de alimentos *in natura* pode auxiliar na redução do risco de inflamação subclínica.

Em relação as características sociodemográficas e econômicas, não foram observadas associações com a PCR, diferentemente de outras investigações (OLDEWAGE-THERON & KRUGER, 2016; LOURENÇO et al., 2014). Nossos resultados sugerem que tais fatores apresentam uma menor influência no desenvolvimento da inflamação subclínica nos primeiros estágios da vida, comparado ao consumo alimentar inadequado e aos fatores de risco cardiometabólico. Além disso, identificamos uma maior prevalência da PCR aumentada em crianças que realizavam mais de 5 refeições por dia, possivelmente relacionado a piores hábitos alimentares e a refeições constituídas predominantemente de UPF. No Brasil, o consumo de UPF corresponde a aproximadamente 50% do valor energético total entre as crianças de 2 a 10 anos (SPARRENBERGER et al., 2015; BARCELOS et al., 2014), sendo os lanches, refrigerantes e *fast-food* os grupos de alimentos mais consumidos (DJUPEGOT et al., 2017; JULL et al., 2015), corroborando com os nossos achados.

O presente estudo apresentou algumas limitações. Assim como qualquer instrumento de avaliação do consumo alimentar, o uso de R24H pode apresentar viés de memória dos entrevistados. Entretanto, foram utilizadas algumas estratégias para minimizar este fator e aumentar a fidedignidade dos dados, como o treinamento dos entrevistadores, o uso de álbum fotográfico de alimentos e utensílios de medidas-padrão. Além disso, não existem quantidades diárias recomendadas para ingestão de alimentos *in natura*, processados e UPF na faixa etária do estudo. Por fim, não foi encontrado na literatura pontos de corte estabelecidos para PCR para crianças, sendo utilizado o percentil 90 ( $\geq 1.82\text{mg/L}$ ) da amostra para classificação do risco, valor semelhante ao utilizado para população adulta ( $2\text{mg/L}$ ) (FALUDI et al., 2017).

Alguns pontos positivos devem ser considerados. O estudo PASE foi realizado com amostra representativa de crianças com 8 e 9 anos, com características fisiológicas homogêneas. A ingestão de fibras foi ajustada pela energia por meio do método residual (WILLET, 2013) e os grupos alimentares foram também ajustados pela energia no modelo final da regressão, a fim de eliminar a influência da ingestão calórica total sobre a ingestão de nutrientes. Destaca-se que, até o momento, segundo o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a avaliar a relação da ingestão de alimentos *in natura* e minimamente processados, processados e UPF com a concentração sérica da PCR em crianças, fornecendo dados relevantes para saúde pública e uma melhor compreensão dos fatores dietéticos associados à inflamação subclínica na infância.

Conclui-se que as crianças brasileiras com baixa ingestão de alimentos *in natura* e minimamente processados, e elevado de UPF (guloseimas e carnes processadas), apresentaram maior chance de ter PCR aumentada. Os pais, responsáveis e profissionais da saúde devem estar atentos ao consumo excessivo de UPF e estimular o consumo de alimentos *in natura* pelas crianças. É necessário o desenvolvimento de políticas de saúde pública e ações de educação alimentar e nutricional, principalmente em ambientes escolares, visando a promoção de hábitos alimentares saudáveis desde a infância para a prevenção da inflamação subclínica. Investigações longitudinais são encorajadas para melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na relação entre o consumo alimentar e inflamação subclínica.

## REFERÊNCIAS

- ACOSTA, M.E.H.; CISNEROS, J.R.E; MOLINA, R.D.; FIGUERO, R.I.A.; VALDÉZ, J.H.D. Asociación de la proteína C-reativa ultrasensible con la composición de la dieta en niños escolares mexicanos. **Invest Clin**, v.58, p.44 - 55, 2017.
- ALKHOURI, N.; DIXON, L.J.; FELDSTEIN, A.E. Lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease Not all lipids are created equal. **Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol**, v.3, p.445–451, 2009.
- ALMEIDA-DE-SOUZA, J.; SANTOS, R.; LOPES, L.; ABREU, S.; MOREIRA, C.; PADRÃO, P. Associations between fruit and vegetable variety and low-grade inflammation in Portuguese adolescents from LabMed Physical Activity Study. **Eur J Nutr**, v. 57, n.6, p.2055-206, 2018.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS (AAP). Council on Communications and Media Children, adolescents, and the media. **Pediatrics**, v.132, n.5, p.958–961, 2013.
- AU, L.E.; ECONOMOS, C.D; GOODMAN, E.; HOUSER, R.F.; MUST, A.; CHOMITZ, VR. et al. Dietary Intake and Cardiometabolic Risk in Ethnically Diverse Urban Schoolchildren. **J Acad Nutr Diet**, v.112, p.1815-1821, 2012.
- BARBARESKO, J.; KOCH, M.; SCHULZE, M.B.; NOTHLINGS, U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. **Nutrition reviews**, v. 71, n.8, p.511–527, 2013.
- BARCELOS, G. T.; RAUBER, F.; VITOLO, M. R. Produtos processados e ultraprocessados e ingestão de nutrientes em crianças Processed and ultra-processed food products and nutrient intake in children. **Revista Ciência e Saúde**, p.155–161, 2014.
- BIBILONI, M.M.; MAFFEIS, C.; LLOMPART, I.; PONS, A.; TUR, J.A. Dietary factors associated with subclinical inflammation among girls. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 67, p.1264–1270, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica, Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição. **Guia alimentar para a população brasileira** (versão para consulta pública). Brasília (DF), 2014.
- BURNIER, D.; DUBOIS, L.; GIRARD, M. Exclusive breastfeeding duration and later intake of vegetables in preschool children. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 65, 2011.
- CERIELLO, A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: Is it time to treat? **Diabetes**, V.54, p.1–7, 2005.
- CHAI, W.; MORIMOTO, Y.; COONEY, R.V.; FRANKE, A.A.; SHVETSON, Y.B.; LE MARCHAND, L. Dietary Red and Processed Meat Intake and Markers of

Adiposity and Inflammation: The Multiethnic Cohort Study. **J Am Coll Nutr**, v. 36, n.5, p.378-85, 2017.

CORTE, K.W.D.; PERRAR, I.; PENCZYNSKI, K.J.; SCHWINGSHACKL, L.; HERDER, C.; BUYKEN, A.E. Effect of Dietary Sugar Intake on Biomarkers of Subclinical Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intervention Studies. **Nutrients**, v.10, n.66, p.1-20, 2018.

DJUPEGOT, I.L.; BERE, E.; BIORNARA, H.B.T.; HELLAND, S.H.; OVERBY, N.C. et al. The association between time scarcity, sociodemographic correlates and consumption of ultra-processed foods among parents in Norway: a cross-sectional study. **BMC Public Health**, v.47, p.1-8, 2017.

FALUDI, A.A.; IZAR, C.O.M.; SARAIVA, J.F.K.; CHACRA, A.P.M.; BIANCO, H.T.; AFIUNE, A. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arq. Bras. Cardiol**, v.109, p.1-76, 2017.

FILGUEIRAS, M.D.S.; SUHETT, L.G.; SILVA, M.A.; ROCHA, N.P.; NOVAES, J.F. Lower vitamin D intake is associated with low HDL cholesterol and vitamin D insufficiency/ deficiency in Brazilian children. **Public Health Nutr**, p. 1-9, 2018.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION U.S. (FDA). Review criteria for assessment of c reactive protein (CRP), high sensitivity c reactive protein (hs CRP) and cardiac c reactive protein (cCRP) assays [Internet]. Silver Spring: FDA; 2005. [cited 2013 Mai 16]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm071017.pdf>.

GALLAND, L. Diet and inflammation. **Nutr Clin Pract**, v. 25, p.634–640, 2010.

GALIC, S.; OAKHILL, J.S.; STEINBERG, G.R. Adipose tissue as an endocrine organ. **Mol Cell Endocrinol**, v. 316, p.129–39, 2010.

GIANNINI, D.T.; KUCHNIR, M.C.C.; OLIVEIRA, C.L.; BLOCH, K.V.; SCHAAN, B.D.; CUREAU, F.V. et al. C-reactive protein in Brazilian adolescents: distribution and association with metabolic syndrome in ERICA survey. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.71, p.1-6, 2017.

GONZÁLEZ-GIL, E.M; SANTABÁRBARA, J.; RUSSO, P. et al. Food intake and inflammation in European children: the IDEFICS study. **Eur J Nutr**, v.55, n.8, p. 2459-68, 2015.

GONZÁLEZ-GIL, E.M; TOGNON, G.; LISSNER, L. et al. Prospective associations between dietary patterns and high sensitivity C-reactive protein in European children: the IDEFICS study. **Eur J Nutr**, 2017.

HERMSDORFF, H.H.M.; ZULET, M.A.; PUCHAU, B.; MARTÍNEZ, J.A. Fruit and vegetable consumption and proinflammatory gene expression from peripheral blood mononuclear cells in young adults: a translational study. **Nutrition & Metabolism**, v.7, n.42, p.1-11, 2010.

HERMSDORFF, H.H.M.; ZULET, M.A.; ABETE, I.; MARTÍNEZ, J.A. Discriminated benefits of a Mediterranean dietary pattern within a hypocaloric diet program on plasma RBP4 concentrations and other inflammatory markers in obese subjects. **Endocr**, v. 36, p. 445-51, 2009.

HIRAKATA, V.N. Estudos transversais e longitudinais com desfechos binários: qual a melhor medida de efeito a ser utilizada? **Revista HCPA**, v.29, p.174-76, 2009.

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). **Dietary reference intakes for calcium and vitamin D**. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.

JUUL, F.; HEMMINGSSON, E. Trends in consumption of ultra-processed foods and obesity in Sweden between 1960 and 2010. **Public Health Nutrition**, v.18, n.17, p.3096-3107, 2015.

KARATZI, K.; MOSCHONIS, G.; BAROUTI, A.A.; LIONIS, C.; CHROUSOS, G.P.; MANIOS, Y. et al. Dietary patterns and breakfast consumption in relation to insulin resistance in children. The Health Growth Study. **Public Health Nutrition**, v.17, n.12, p.2790-2797, 2014.

KAULMANN, A.; BOHN, T. Carotenoids, inflammation, and oxidative stress—implications of cellular signaling pathways and relation to chronic disease prevention. **Nutr Res**, v.34, n.11, p. 907–929, 2014.

KHAYYATZADEH, S.S.; KAZEMI-BAJESTANI, S.M.R.; BAGHERNIVA, M.; MEHRAMIZ, M.; TAYEFI, M.; EBRAHIMI, M. et al. Serum high C reactive protein concentrations are related to the intake of dietary macronutrients and fiber: Findings from a large representative Persian population sample. **Clinical Biochemistry**, v.50, p.750-755, 2017.

KOEBNICK, C.; BLACK, H.M.; WU, J.; SHU, Y.; MACKAY, A.W.; WATANABE, R.M. et al. A diet high in sugar-sweetened beverage and low in fruits and vegetables is associated with adiposity and a pro-inflammatory adipokine profile. **Br J Nutr**, v.120, n.11, p.1230-1239, 2018.

KOSOVA, E.C.; AUINGER, P.; BREMER, A.A. The Relationships between Sugar-Sweetened Beverage Intake and Cardiometabolic Markers in Young Children, **J Acad Nutr Diet**, v.113, p.219-227, 2013.

LEVIATAN, E.B.; COOK, N.R.; STAMPFER, M.J. et al. Dietary glycemic index, dietary glycemic load, blood lipids, and C-reactive protein. **Metabolism**, v.57, p.437–443, 2008.

LEY, S.H.; SUN, Q.; WILLET, W.C.; ELIASSEN, A.H.; WU, K.; PAN, A. Associations between red meat intake and biomarkers of inflammation and glucose metabolism in women. **Am J Clin Nutr**, v.99, n.2, p.352-60, 2014.

LOURENÇO, B.H.; CARDOSO, M.A.; ACTION Study Team. C-reactive protein concentration predicts change in body mass index during childhood. **PLoS One**, v. 9, n. 3, p. e90357, 2014.

MADIZI, M.; KENGNE, A.P.; MIKHAILIDIS, D.P.; CICERO, A.F.; BANACH, M. Effects of selected dietary constituents on high-sensitivity C-reactive protein levels in U.S. adults. **Annals of Medicine**, v.50, n.1, p.1-6, 2018.

MILAGRES, L.C.; ROCHA, N.P.; FILGUEIRAS, M.S.; ALBUQUERQUE, F.M.; CASTRO, A.P.P.; PESSOA, M.C. et al. Vitamin D insufficiency/deficiency is associated with insulin resistance in Brazilian children, regardless of body fat distribution. **Public Health Nutrition**, v.16, p.2878-2886, 2017.

MINIHANE, A.M.; VINOY, S.; RUSSELL, W.R.; BAKA, A.; ROCHE, H.M.; TUOHY, K.M. et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: Current research evidence and its translation. **Br. J. Nutr**, v.114, p.999–1012, 2015.

MOLNAR, D.; DECCI, T.; KOLETZKO, B. Reduced antioxidant status in obese children with multimetabolic syndrome. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 28, p. 1197-1202, 2004.

MONTEIRO, C. A.; LEVY, R. B.; CLARO, R. M.; CASTRO, I. R. R.; CANNON, G. Increasing consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health: evidence from Brazil. **Public Health Nutrition**, v.14, n.1, p.5-13, 2010.

MONTEIRO, C. A. et al. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. **Public Health Nutrition**, p.1-13, 2017.

MONTONEN, J.; BOEING, H.; FRITSCHKE, A.; SCHLEICHER, E.; JOOST, H.G.; SCHULZE, M.B. et al. Consumption of red meat and whole-grain bread in relation to biomarkers of obesity, inflammation, glucose metabolism and oxidative stress. **Eur J Nutr**, v.52, n.1, p.337-45, 2013.

NAVARRO, P.; DIOS, O.; JOIS, A. et al. Vegetable and Fruit Intakes Are Associated with hs-CRP Levels in Pre-Pubertal Girls. **Nutrients**, v.9, n.3, p.1-10, 2017.

NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM ALIMENTAÇÃO (NEPA). Universidade Estadual de Campinas (2011) **Tabela brasileira de composição de alimentos - TACO**, 4ª ed. rev. e ampl., pp. 1-161. Campinas: Nepa-Unicamp.

OLDEWAGE-THERON & KRUGER. The association between diet quality and subclinical inflammation among children aged 6–18 years in the Eastern Cape, South Africa. **Public Health Nutrition**, v.20, n.1, p. 102-111, 2016.

ROHRMANN, S.; LINSEISEN, J. Processed meat: the real villain? **Proceedings of the Nutrition Society**, v.75, p.233–241, 2016.

ROCHA, N.P.; MILAGRES, L.C.; LONGO, G.Z. Association between dietary pattern and cardiometabolic risk in children and adolescents: a systematic review. **J Pediatr**, v. 93, n.3, p. 214-22, 2017.

SILVEIRA, B.K.S.; NOVAES, J.F.; REIS, N.A.; LOURENÇO, L.P.; CAPOBIANGO, A.L.H.; VIEIRA, S.A. et al. “Traditional” and “Healthy” Dietary Patterns Are Associated with Low Cardiometabolic Risk in Brazilian Subjects. **Cardiology Research and Practice**, p. 1-11, 2018a.

SILVEIRA, B.K.S.; OLIVEIRA, T.M.S.; ANDRADE, P.A. et al. Dietary Pattern and Macronutrients Profile on the Variation of Inflammatory Biomarkers: Scientific Update. **Cardiology Research and Practice**, p. 1-19, 2018b.

SOLDATELI, B.; VIGO, A.; GIUGLIANI, E. R. J. Effect of pattern and duration of breastfeeding on the consumption of fruits and vegetables among preschool children. **Plos one**, v.11, n.2, 2016.

SPARRENBERGER, K.; FRIEDRICH, R. R.; SCHIFFNER, M. D.; SCHUCH, I.; WAGNER, M. B. Ultra-processed food consumption in children from a Basic Health Unit. **Jornal de Pediatria**, Rio Grande do Sul, v.91, p.535 – 542, 2015.

SUHETT, L.G.; SILVEIRA, B.K.S.; FILGUEIRAS, M.S. et al. Inverse association of calcium intake with abdominal adiposity and C-reactive protein in Brazilian children. **Public Health Nutr**, v. 6, p. 1-9, 2018.

US DEPARTMENT OF AGRICULTURE, AGRICULTURAL RESEARCH SERVICE USDA National Nutrient Database for Standard Reference, 2016, (Release 28). Disponível em: <<http://fnic.nal.usda.gov/food-composition/usda-nutrient-data-laboratory>>. Acesso em: Julho de 2017.

WILLET, W. Nutritional Epidemiology, 3th ed. New York: Oxford University Press, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Facts and figures on childhood obesity. Disponível em: <<http://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/en/>>. Acesso em: 16 fev. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. Media Centre. Healthy Diet. Fact Sheet nº 394. 2015. Disponível em: <[http://www.who.int/nutrition/publications/nutrientrequirements/healthydiet\\_factsheet394.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/nutrientrequirements/healthydiet_factsheet394.pdf)>. Acesso em: 28 de novembro de 2018.

ZABOTTO, C.B.; VIANNA, R.P.T.; GIL, M.F. Registro fotográfico para inquéritos dietéticos: utensílios e porções. Goiânia: **Nepa-Unicamp**; 1996.

**Tabela 1.** Características sociodemográficas, maternas e comportamentais das crianças segundo as concentrações séricas da PCR em crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015.

Variáveis		Total		PCR (mg/L)				Valor de <i>P</i>
				<P90		≥P90		
		n	%	n	%	n	%	
Sexo								
	Masculino	166	47,4	147	88,6	19	11,4	0,392
	Feminino	184	52,6	168	91,3	16	8,7	
Idade (anos)								
	8	170	48,6	154	90,6	16	9,4	0,721
	9	180	51,4	161	89,4	19	10,6	
Cor da pele								
	Branca	114	32,6	106	93,0	8	7,0	0,196
	Não branca	236	67,4	209	88,6	27	11,4	
Tipo de escola								
	Pública	245	70,0	221	90,2	24	9,8	0,846
	Privada	105	30,0	94	89,5	11	10,5	
Área de residência <sup>†</sup>								
	Urbana	333	95,1	301	90,4	32	9,6	0,235
	Rural	17	4,9	14	82,4	3	17,6	
Renda per capita (reais)								
	<500	186	53,1	166	89,2	20	10,8	0,617
	≥ 500	164	46,9	149	90,9	15	9,1	
Idade materna (anos)								
	<35	114	53,0	96	84,2	18	15,8	0,072
	≥ 35	151	57,0	138	91,4	13	8,6	
Escolaridade materna (anos)								
	< 8	85	24,3	78	91,8	7	8,2	0,521
	≥ 8	263	75,1	235	89,4	28	10,6	
Tempo de tela <sup>†</sup> (horas)								
	≤ 2	26	7,4	25	96,2	1	3,8	0,494
	>2	324	92,6	290	89,5	34	10,5	
Nº de refeições/dia								
	≤ 5	266	76,0	245	92,1	21	7,9	0,019*
	>5	84	24,0	70	83,3	14	16,7	
Omissão do café da manhã								
	Sim	70	20,0	62	88,6	8	11,4	0,656
	Não	280	80,0	253	90,4	27	9,6	

Qui Quadrado de *Pearson*; <sup>†</sup>Exato de Fisher (\**P*<0,05).

**Tabela 2.** Consumo de grupos alimentares segundo as concentrações séricas da PCR em crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015.

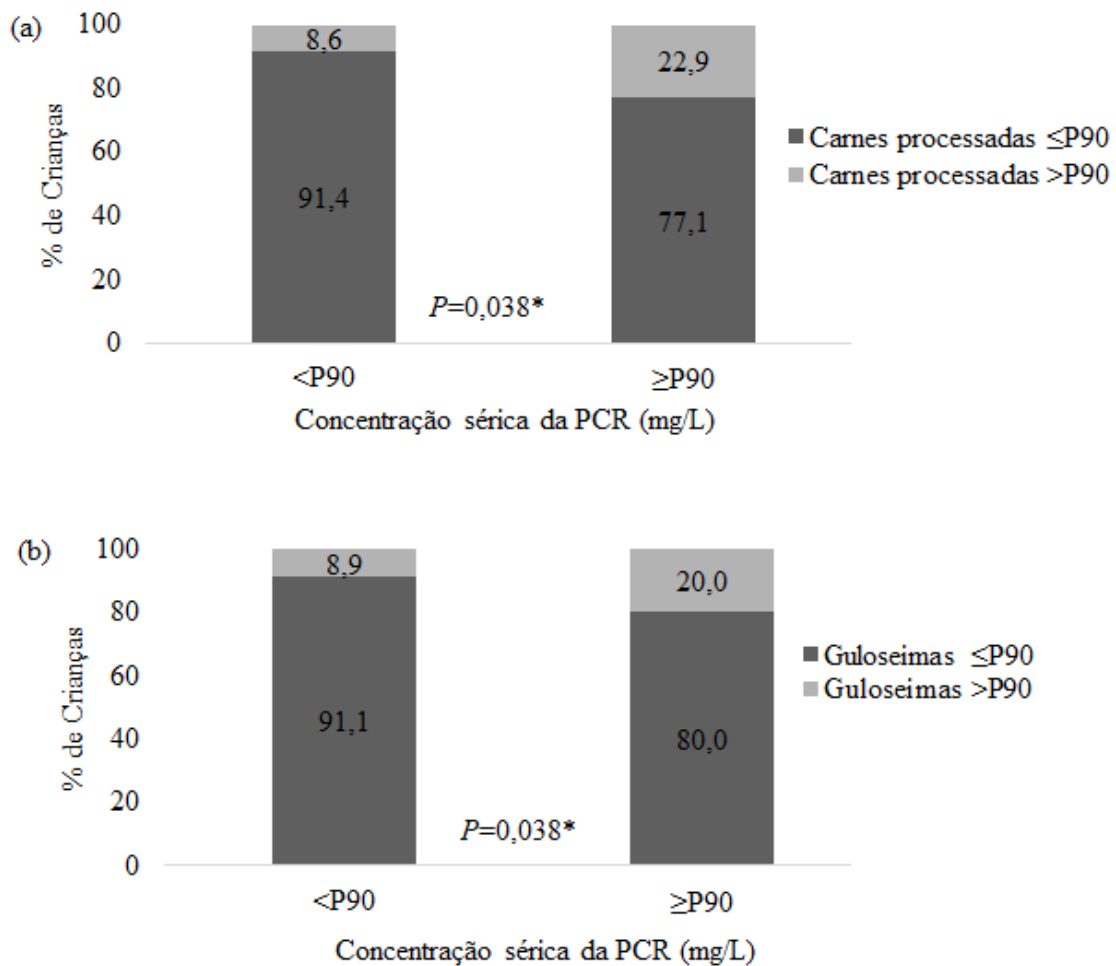
Variáveis (g/dia)		Total		PCR (mg/L)				Valor de <i>P</i>
				<P90		≥P90		
		n	%	n	%	n	%	
<i>In natura</i> e minimamente processados	Baixo	35	10,0	28	80,0	7	20,0	0,038*
	Adequado	315	90,0	287	91,1	28	8,9	
Processados <sup>†</sup>	Elevado	35	10,0	281	89,2	34	10,8	0,230
	Adequado	315	90,0	34	97,1	1	2,9	
Ultraprocessados <sup>†</sup>	Elevado	35	10,0	32	91,4	3	8,6	1,000
	Adequado	315	90,0	283	89,8	32	10,2	
Ingredientes culinários	Elevado	36	9,7	29	85,3	5	14,7	0,336
	Adequado	314	90,3	286	90,5	30	9,5	

Qui Quadrado de *Pearson*; <sup>†</sup>Exato de Fisher (\**P*<0,05).

**Tabela 3.** Principais subgrupos de alimentos *in natura* e minimamente processados, processados e UPF mais consumidos pelas crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015.

<b>Grupos de alimentos</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>2</sup> acumulado</b>
<b><i>In natura</i> e minimamente processados</b>		
Frutas e Sucos naturais	0,42	0,42
Arroz e feijão	0,22	0,64
Leite	0,24	0,88
Vegetais	0,06	0,94
Carnes, Peixes e ovos	0,02	0,96
Farinhas <sup>1</sup>	0,01	0,97
<b>Processados</b>		
Queijos	0,98	0,98
Sardinha enlatada	0,02	1
<b>Ultraprocessados</b>		
Bebidas adoçadas <sup>2</sup>	0,81	0,81
Pães, bolos e massas prontas	0,06	0,87
Lanches <i>fast-food</i> <sup>3</sup>	0,05	0,92
Guloseimas <sup>4</sup>	0,03	0,95
Biscoitos e salgadinhos <i>chips</i>	0,03	0,98
Carnes processadas <sup>5</sup>	0,01	0,99
Cereais matinais <sup>6</sup>	0,01	1

<sup>1</sup> Farinhas de tapioca, aveia, de mandioca e de milho. <sup>2</sup> Refrigerantes, bebida isotônica, bebida láctea adoçada e sucos industrializados. <sup>3</sup> Salgados fritos e assados, pizza, hambúrguer e cachorro-quente. <sup>4</sup> Balas, doces, sobremesas, sorvete e chocolate. <sup>5</sup> Mortadela, salame, presunto, salsicha, linguiça, nuggets. <sup>6</sup> Cereal de milho açúcarado, Mucilon, Farinha láctea, granola e Sustagem. Regressão múltipla de *stepwise*.



**Figura 1.** Consumo dos subgrupos de UPF ((a) carnes processadas ( $>P90=43,90\text{g}/\text{dia}$ ) e (b) guloseimas ( $>P90=94,20\text{g}/\text{dia}$ )) segundo as concentrações séricas da PCR em crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015. Qui-quadrado de Pearson ( $*P<0,05$ ).

**Tabela 4.** Odds ratios (OR) brutas e ajustadas da associação da concentração sérica da PCR com o consumo de grupos alimentares em crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015.

Variáveis explicativas	PCR ( $\geq$ P90)					
	Bruto			Ajustado		
	OR	IC 95%	Valor de P	OR	IC 95%	Valor de P
<b><i>In natura e minimamente processados</i></b>						
Baixo (<P10=340,96g/dia)	2,56	1,02-6,39	0,044*	3,11	1,16-8,34	0,024*
<b>UPF</b>						
<b>Carnes processadas</b>						
Elevado (>P90=43,90g/dia)	2,56	1,02-6,39	0,044*	2,69	1,04-6,97	0,041*
<b>Guloseimas</b>						
Elevado (>P90= 94,20g/dia)	2,56	1,02-6,39	0,044*	2,70	1,02-7,15	0,046*

Ajustes por idade, sexo, % de gordura corporal e comportamento sedentário da criança, renda per capita, número de refeições/dia e energia (kcal). O consumo adequado dos grupos alimentares foi utilizado como referência. Regressão Logística (\* $P < 0,05$ ).

## 6.3 Artigo original 3

Public Health Nutrition: page 1 of 9

doi:10.1017/S136898001800023X

# Inverse association of calcium intake with abdominal adiposity and C-reactive protein in Brazilian children

Lara Gomes Suhett\*, Brenda Kelly Souza Silveira, Mariana De Santis Filgueiras, Maria do Carmo Gouveia Peluzio, Helen Hermana Miranda Hermsdorff and Juliana Farias de Novaes

Department of Nutrition and Health, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Av. P.H. Rolfs s/n, Campus Universitário, CEP 36570-000, Viçosa, MG, Brazil

Submitted 15 August 2017; Final revision received 1 November 2017; Accepted 16 January 2018

### Abstract

**Objective:** To evaluate Ca intake and its association with cardiometabolic risk factors during childhood.

**Design:** A cross-sectional study with a representative sample. Food consumption was assessed through three 24 h dietary recalls. Anthropometry, body composition and biochemical measurements were also conducted.

**Setting:** Viçosa, Minas Gerais, Brazil.

**Subjects:** Children between 8 and 9 years old ( $n$  350) enrolled in public and private schools in the urban area of the municipality of Viçosa.

**Results:** Almost all children had inadequate intake of Ca (97.4%), especially those with low income, non-white and who studied in public schools. Foods that contributed most to Ca intake were 'milk' and 'cheeses and yoghurts' ( $R^2 = 0.66$  and  $0.13$ , respectively), and intake of 'milk' was correlated with 'chocolate milk powder' intake ( $r = 0.538$ ,  $P < 0.01$ ). Children with lower Ca intake had a higher prevalence of increased C-reactive protein (prevalence ratio =  $2.93$ ; 95% CI  $1.21$ ,  $7.07$ ), increased waist circumference (prevalence ratio =  $2.86$ ; 95% CI  $1.01$ ,  $8.13$ ) and a lower prevalence of high LDL cholesterol (prevalence ratio =  $0.64$ ; 95% CI  $0.41$ ,  $0.99$ ).

**Conclusions:** Lower Ca intake was associated with excess abdominal adiposity and subclinical inflammation in Brazilian children. Monitoring of adequate Ca intake is important, especially in poorer communities.

### Keywords

Child  
Food consumption  
Inflammation  
Obesity  
Nutritional epidemiology

The number of children with cardiometabolic risk factors, such as excess abdominal adiposity, insulin resistance, dyslipidaemia and subclinical inflammation, has been increasing in many countries worldwide<sup>(1,2)</sup>. These metabolic alterations favour the development and progression of chronic non-communicable diseases during childhood<sup>(3)</sup> and, consequently, the reduction of life quality and expectancy<sup>(4)</sup>.

Studies with adults have identified low Ca intake to be inversely associated with systemic inflammation<sup>(5)</sup>, adiposity<sup>(6)</sup> and risk of developing diabetes<sup>(7,8)</sup> and hypertension<sup>(9)</sup>, as well as an increase in mortality rate<sup>(10)</sup>.

In children, adequate Ca intake has been associated with better blood pressure<sup>(11,12)</sup> and lower values of body fat and BMI<sup>(13-15)</sup>; however, these results are still controversial<sup>(16,17)</sup>. To date, no studies have been found evaluating the relationship between Ca intake and inflammatory markers in children.

Since there is a high prevalence of inadequate Ca intake among children<sup>(18-20)</sup> and an adequate intake of this mineral may be related to better lipid profile, reduced inflammation and lower adiposity, the aim of the present study was to evaluate Ca intake and its association with cardiometabolic risk factors during childhood.

### Methodology

#### Participants

The present study was a cross-sectional, population-based study carried out with children between the ages of 8 and 9 years who were included in the Survey of Health Assessment of Schoolchildren (Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar, PASE) and enrolled in one of the public or private schools in the city's urban area of Viçosa, Minas Gerais, Brazil.

\*Corresponding author. Email lara.suhett@ufv.br





Serum concentrations of total cholesterol (mg/dl), HDL cholesterol (HDL-C; mg/dl), LDL cholesterol (LDL-C; mg/dl), TAG (mg/dl) and insulin ( $\mu\text{U/ml}$ ) were determined using BioSystems model 200 Mindray<sup>®</sup> equipment (Nanchan, China) as recommended by the manufacturer of the Bioclin<sup>®</sup> kits (Belo Horizonte, MG, Brazil).

Serum insulin was analysed through chemiluminescence immunoassay using the Elecsys Insulin<sup>®</sup> test (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA) with a detection limit of 0.200–1000  $\mu\text{U/ml}$ . Insulin resistance was estimated by the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)<sup>(31)</sup>.

Levels of HDL-C < 45 mg/dl, LDL-C  $\geq$  100 mg/dl, TAG  $\geq$  100 mg/dl, glucose  $\geq$  100 mg/dl and fasting insulin > 15  $\mu\text{U/ml}$  were considered inadequate<sup>(32,33)</sup>. The 90th percentile of the sample was used to classify increases in high-sensitivity CRP and HOMA-IR assays due to the absence of cut-off points established for this age group.

### Statistical analysis

The analysis was carried out using the statistical software packages IBM SPSS Statistics<sup>®</sup> version 24 and Stata version 13. The Kolmogorov–Smirnov test was used to evaluate the normality of the variables. Adjustment was made for intra-individual variability<sup>(34)</sup> and for energy by the residual method<sup>(35)</sup>.

We divided the sample according to the 75th percentile of Ca intake and used the Pearson  $\chi^2$  test to verify associations between the variables. ANOVA was used for multiple comparisons in tertiles of Ca intake, with application of the *post hoc* Tukey test to identify the differences between the groups.

The multiple stepwise regression test was performed to verify which major food items contributed to the variability in Ca intake of the children.

Bivariate analysis was performed based on Poisson regression models with robust variance. Cardiometabolic risk factors were considered dependent variables with daily Ca intake as the explanatory variable. Predictive variables that obtained a *P* value of < 0.20 were inserted by the backward method in the multivariate Poisson regression model with robust variance. Variables with a lower level of significance ( $P \geq 0.05$ ) were taken one by one from the model. The models were still adjusted for potential confounding factors. The Hosmer–Lemeshow test was used to verify the adjustment of the final model. Prevalence ratio (PR) with 95% CI was used as an effect measure. During all analyses, a significance level of 5% was adopted.

### Results

Among the participating children (*n* 350), 52.6% were female and 51.4% were 9 years old. The children with the lowest Ca intake were 9 years old, non-white,

public-school students, with low HDL-C and high LDL-C ( $P < 0.05$ ; Table 1).

After adjusting the results for intra-individual variability, there was a high prevalence of inadequate Ca intake (97.4%). In addition, the most consumed sources of Ca were 'milk' and 'cheeses and yoghurts' ( $R^2 = 0.66$  and 0.13, respectively). There was a moderate correlation between milk consumption and chocolate milk powder ( $r = 0.538$ ,  $P < 0.01$ ). Food items listed in Table 2 explained 66–91% of the total variability of Ca intake.

Individuals with Ca intake in the first tertile had lower mean per capita income ( $P < 0.001$ ; Table 3) and higher serum level of CRP ( $P = 0.012$ ; Fig. 1) when compared with the second and third tertiles.

In the adjusted regression models, children with Ca consumption in the first tertile (0–341.98 mg) presented higher prevalence of increased waist circumference (PR = 2.86; 95% CI 1.01, 8.13;  $P = 0.048$ ) and increased CRP (PR = 2.93; 95% CI 1.21, 7.07;  $P = 0.017$ ), as well as a lower prevalence of increased LDL-C (PR = 0.64; 95% CI 0.41, 0.99;  $P = 0.047$ ), compared with children in the third tertile of Ca consumption ( $\geq 485.82$  mg; Table 4).

### Discussion

Children with lower Ca intake had higher prevalence of increased CRP, increased waist circumference, as well as a lower prevalence of elevated LDL-C.

Higher serum concentration of CRP in children with lower Ca intake may be related to bioactive compounds present in dairy foods, such as Ca, phospholipids, proteins and peptides, which may decrease the inflammatory process in adipose tissue by decreasing the serum concentration of CRP<sup>(36–38)</sup>. In research done with adults, Labonté *et al.*<sup>(39)</sup> observed an improvement in concentration of inflammatory markers, including reduction of serum CRP, due to an increased consumption of Ca-containing food sources. On the other hand, other studies with adolescents and adults identified a null effect of dairy intake on the CRP concentration<sup>(5,40–43)</sup>. Therefore, since these findings are controversial in adults and no studies have been found with children, the present study highlights the need for longitudinal investigations with child populations to elucidate possible mechanisms involved in the relationship between Ca intake and the presence of subclinical inflammation.

The inverse association between Ca intake and abdominal adiposity identified in the current study corroborates other investigations carried out with 10–12-year-old boys<sup>(44)</sup>, 12–19-year-old girls<sup>(6)</sup> and 7–18-year-old obese children and adolescents<sup>(45)</sup>. Major *et al.*<sup>(46)</sup> identified a possible mechanism to explain the relationship between low Ca intake and abdominal obesity. Adequate Ca intake can reduce the concentration of calcitriol. Therefore, autocrine activation of cortisol synthesis would decrease, leading to less fat accumulation<sup>(47,48)</sup>. This occurs because calcitriol

**Table 1** Sociodemographic, anthropometric and biochemical variables according to calcium intake among urban schoolchildren aged 8–9 years (*n* 350), Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015

Variable	Total		Ca intake (mg)				P value
	<i>n</i>	%	<P75		≥P75		
			<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Sex							0.667
Male	166	47.4	123	74.1	43	25.9	
Female	184	52.6	140	76.1	44	23.9	
Age (years)							0.001*
8	170	48.6	114	67.1	56	32.9	
9	180	51.4	149	82.8	31	17.2	
Ethnicity							0.001*
White	114	32.6	73	64.0	41	36.0	
Non-white	236	67.4	190	80.5	46	19.5	
Type of school							0.016*
Public	245	70.0	193	78.8	52	21.2	
Private	105	30.0	70	66.7	35	33.3	
Residence area							0.307
Urban	333	95.1	252	75.7	81	24.3	
Rural	17	4.9	11	64.7	6	35.3	
Maternal education (years)							0.094
<8	85	24.3	70	82.4	15	17.6	
≥8	263	75.1	193	73.4	70	26.6	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )							0.626
Adequate	238	68.0	177	74.4	61	25.6	
Excess of weight	112	32.0	86	76.8	26	23.2	
Waist circumference (cm)							0.611
Adequate (<P90)	317	90.6	237	74.8	80	25.2	
Increased (≥P90)	33	9.4	26	78.8	7	21.2	
WHtR							0.507
Adequate	292	83.4	217	82.5	75	86.2	
Increased	58	16.6	46	17.5	12	13.8	
BF (%)							0.215
Adequate	181	51.7	131	72.4	50	27.6	
Excess of adiposity	169	48.3	132	78.1	37	21.9	
TC (mg/dl)							0.145
Adequate	292	83.4	132	78.6	36	21.4	
Increased	58	16.6	130	71.8	51	28.2	
HDL-C (mg/dl)							0.041*
Adequate	251	71.7	181	72.1	70	27.9	
Low	98	28.0	81	82.7	17	17.3	
LDL-C (mg/dl)							0.011*
Adequate	256	73.1	202	78.9	54	21.1	
Increased	93	26.6	61	65.6	32	34.4	
TAG (mg/dl)							0.330
Adequate	285	81.4	217	76.1	68	23.9	
Increased	64	18.3	45	70.3	19	29.7	
CRP (mg/l)							0.053
Adequate (<P90)	315	90.0	232	73.7	83	26.3	
Increased (≥P90)	35	10.0	31	88.6	4	11.4	
Glucose (mg/dl)							0.637
Adequate	343	98.0	257	79.4	86	25.1	
Increased	6	1.7	5	83.3	1	16.7	
HOMA-IR							0.638
Adequate (<P90)	341	97.4	256	75.1	85	29.4	
Increased (≥P90)	6	1.7	4	66.7	2	33.3	

P75, 75th percentile; P90, 90th percentile; WHtR, waist-to-height ratio; BF (%), body fat percentage; TC, total cholesterol; HDL-C, HDL cholesterol; LDL-C, LDL cholesterol; CRP, C-reactive protein; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance. \**P*<0.05 (Pearson's  $\chi^2$  test).

stimulates the expression of 11- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-1, which helps in the conversion of cortisone into cortisol, a substance that acts in the accumulation of fat, mainly in the abdominal region<sup>(49)</sup>. Another accepted mechanism is the increase in the oxidative capacity of adipose tissue when there is an adequate intake of Ca. Higher intake of this mineral would induce intracellular

Ca content to decrease in adipose tissue, promoting fat oxidation rather than its deposition<sup>(40)</sup>.

Children with Ca consumption in the first tertile had a lower prevalence of increased LDL-C. We believe that sugar-rich chocolate powder addition to milk may have contributed to this finding since, in the present study, milk accounted for 66% of Ca intake. Furthermore, all children



who reported to consume milk (*n* 213) were recorded to do so with chocolate milk powder, which corresponds to 60.8% of the total sample (*n* 350). Frequent intake of powdered chocolate by children has been described (19.6–49%)<sup>(50,51)</sup> and usually associated with milk<sup>(52,53)</sup>. Ingestion of sugar contributes to an increase in adiposity<sup>(54,55)</sup> and LDL-C<sup>(56,57)</sup>, since excessive sugar intake is involved in the synthesis of free radicals, such as reactive oxygen species, cytokines and molecular adhesion molecules. These components lead to the formation of oxidized LDL-C, which stimulates the migration of macrophages to form foam cells, resulting in the progression of atherosclerosis<sup>(58)</sup>.

Dairy foods may be high in saturated fats and an elevated consumption of this nutrient is associated with worsening markers of cardiovascular risk<sup>(59,60)</sup>. However, some studies did not find a relationship of fat intake from dairy products with worsening of the lipid profile, inflammation and obesity<sup>(61–64)</sup>. This may be because Ca forms insoluble soaps with fatty acids, preventing them from being absorbed since Ca causes fatty acids to be bounded to bile salts, preventing their resorption in the intestine<sup>(65)</sup>. Thus, greater fat excretion occurs when there is higher Ca content in the diet<sup>(66,67)</sup>.

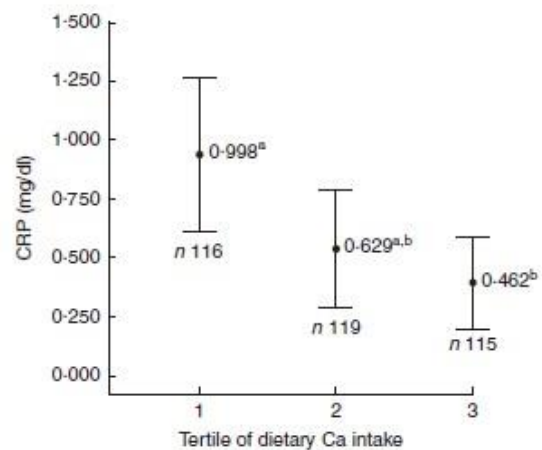
**Table 2** Main food items consumed that contributed to calcium intake by urban schoolchildren aged 8–9 years (*n* 350), Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015

Food group	R <sup>2</sup>	Accumulated R <sup>2</sup>
Milk	0.66	0.66
Cheeses and yoghurts	0.13	0.79
Sweets and desserts†	0.06	0.85
Fortified cereals‡	0.04	0.89
Fishes	0.01	0.90
Leguminous	0.01	0.91

†Ice cream, milkshake, chocolate powder, industrialized chocolate milk, chocolate, sweets in general.

‡Mucilon, breakfast cereal, milk flour, breads, cookies and cakes.

Another result to be highlighted is the inadequate intake of Ca in 97.4% of the sample. In fact, Ca is one of the micronutrients with the highest rate of inadequate consumption worldwide<sup>(68)</sup>. In the literature, most studies with children and adolescents have identified low Ca intake (88.6–97.6%), corroborating the results of the current study<sup>(12,69,70)</sup>. Low Ca intake is worrying because this mineral is important for child growth and may be involved with early development of cardiometabolic diseases<sup>(38,46,71)</sup>. However, we do not know if the high prevalence of inadequate Ca intake among children in our study could affect its relationship to the cardiometabolic risk factors, since few children presented adequate Ca intake (*n* 9.1, 2.6%). Therefore, studies conducted with a larger sample size are of scientific interest.



**Fig. 1** Mean serum concentration of C-reactive protein (CRP), with 95% CI represented by vertical bars, according to tertile of calcium intake among urban schoolchildren aged 8–9 years (*n* 350), Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015. <sup>a,b</sup>Mean values with unlike superscript letters were significantly different: *P* = 0.012\*. \**P* < 0.05 (ANOVA with *post hoc* Tukey test)

**Table 3** Sociodemographic, anthropometric and biochemical variables according to tertile of calcium intake among urban schoolchildren aged 8–9 years (*n* 350), Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015

Variables	Ca intake (mg)						<i>P</i> value
	1st tertile ( <i>n</i> 116)		2nd tertile ( <i>n</i> 119)		3rd tertile ( <i>n</i> 115)		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Income per capita (reais)	506.08 <sup>a</sup>	440.20	734.51 <sup>b</sup>	721.19	951.93 <sup>b</sup>	825.73	<0.001*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	17.80	3.87	17.58	3.33	16.95	2.97	0.456
Waist circumference (cm)	61.38	10.45	60.97	9.21	58.72	8.14	0.269
WHtR	0.45	0.06	0.44	0.06	0.43	0.05	0.213
BF (%)	24.99	11.16	23.71	9.69	23.35	9.57	0.807
TC (mg/dl)	150.64	22.38	152.14	27.07	156.80	29.05	0.151
HDL-C (mg/dl)	49.19	9.60	50.20	10.93	52.43	9.93	0.182
LDL-C (mg/dl)	84.79	20.60	85.28	20.76	90.50	24.26	0.097
TAG (mg/dl)	79.56	40.66	76.99	38.90	82.83	35.78	0.536
Glucose (mg/dl)	84.72	8.87	84.62	7.37	85.49	7.00	0.602
HOMA-IR	1.19	0.72	1.19	1.02	1.11	0.66	0.490

WHtR, waist-to-height ratio; BF (%), body fat percentage; TC, total cholesterol; HDL-C, HDL cholesterol; LDL-C, LDL cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance.

<sup>a,b</sup>Mean values within a row with unlike superscript letters were significantly different.

\**P* < 0.05 (ANOVA with *post hoc* Tukey test).

**Table 4** Crude and adjusted prevalence ratios (PR) of the association between calcium consumption tertile and cardiometabolic markers among urban schoolchildren aged 8–9 years (*n* 350), Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015

Cardiometabolic marker	Ca intake (mg)					
	1st tertile		2nd tertile		3rd tertile	
	PR	95% CI	PR	95% CI	PR	95% CI
Waist circumference ( $\geq$ P90)						
Crude	1.73	0.76, 3.98	1.33	0.55, 3.19	Reference	
<i>P</i> value		0.194		0.524		
Adjusted†	2.86	1.01, 8.13	1.79	0.63, 5.08	Reference	
<i>P</i> value		0.048*		0.270		
LDL-C ( $\geq$ 100 mg/dl)						
Crude	0.64	0.41, 0.99	0.75	0.50, 1.13	Reference	
<i>P</i> value		0.049*		0.176		
Adjusted‡	0.64	0.41, 0.99	0.75	0.50, 1.13	Reference	
<i>P</i> value		0.047*		0.174		
CRP ( $\geq$ P90)						
Crude	2.64	1.07, 6.52	1.61	0.60, 4.29	Reference	
<i>P</i> value		0.035*		0.341		
Adjusted‡	2.93	1.21, 7.07	1.69	0.65, 4.42	Reference	
<i>P</i> value		0.017*		0.277		

P90, 90th percentile; LDL-C, LDL cholesterol; CRP, C-reactive protein.

\**P* < 0.05 (Poisson regression).

†Adjusted for sex, age, ethnicity, maternal age and schooling, type of school, sedentary behaviour, and percentage of energy from fat, protein and carbohydrate.

‡Adjusted for sex, age, ethnicity, maternal schooling, daily number of meals, body fat percentage, sedentary behaviour, and percentage of energy from fat and carbohydrate.

In the present study, milk was the main contributor to Ca intake (66%), followed by cheeses and yoghurts (13%; Table 3). Milk has a lower cost compared with other dairy products, which may explain its higher consumption<sup>(72)</sup>. On the other hand, dark green leaves did not contribute to explain the variability in Ca intake, since many children (83%) consumed less than one portion of these foods daily, well below the daily recommendation of three portions<sup>(73)</sup>.

Non-white children with lower socio-economic status (lower income per capita and students from public schools) had lower Ca intakes. In addition, 84.3% of non-white study children had an income of up to one minimum wage per capita. Epidemiological studies with child and adolescent populations have also shown that individuals with lower income and those studying in public schools present lower intakes of Ca<sup>(70,72)</sup>. Another study evaluating dairy intake according to income, using data from the Household Budget Survey (2002–2003), identified a positive association between Ca intake and income in Brazilian families<sup>(74)</sup>. In this sense, acquisition of dairy products, which are the main sources of Ca, may not be affordable to the budget of low-income families. Thus, they opt for other lower-cost foods.

The current study has some limitations. Because of the cross-sectional design, it is not possible to establish a temporal relationship between Ca intake and cardiometabolic risk factors since the direction of causality is unknown; that is, if the lower consumption of Ca causes cardiometabolic changes or vice versa. In addition, the instrument used to estimate dietary intake (24 h recall) may show poor estimates because it depends on the

memory of the children and their legal guardian. However, some good points should be highlighted. We used strategies to reduce memory bias and improve portion estimation, such as interviewer training and the use of photo albums and standard tools. Adjustment of Ca intake was also made to account for intra-individual variability and total energy intake. In addition, the present study is one of the few that have evaluated the relationship of Ca intake with cardiometabolic risk factors and inflammatory markers in the child population; and it is the first Brazilian study within this age group to date.

## Conclusion

In conclusion, lower intake of Ca in Brazilian children was found to be associated with excess abdominal adiposity and subclinical inflammation. Prevalence of inadequate Ca intake was high, with the lowest intake being observed in low-income, non-white children and those attending public schools. Furthermore, effective performance of health professionals in monitoring adequate Ca intake is important, especially in poorer communities. Lastly, longitudinal studies are needed to better elucidate the causal direction between low Ca intake and cardiometabolic risk factors in the child population, especially in developing countries such as Brazil.

## Acknowledgements

*Acknowledgements:* The authors thank all children who participated in this work and their parents/guardians;



BioClin<sup>®</sup> (Belo Horizonte, MG, Brazil) for their support in the biochemical analyses and Diet Pro<sup>®</sup> software for the license granted; and the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) for the scholarships granted to L.G.S., B.K.S.S. and M.S.F. *Financial support:* This work was supported by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (grant number 407547/2012-6). H.H.M.H. and M.C.G.P. have a fellowship in Research Productivity from CNPq. The CNPq had no role in the design, analysis or writing of this article. *Conflict of interest:* The authors declare no conflict of interest. *Authorship:* L.G.S. assisted the conception and design of this work, analysis and interpretation of the data, conducted the literature search, as well as wrote the manuscript. B.K.S.S. contributed to analysis and interpretation of the data, conducted the literature search, as well as wrote the manuscript. M.S.F. assisted in data collection, analysis and interpretation of the data, and revised and approved the final version to be published. M.C.G.P. revised and approved the final version to be published. H.H.M.H. assisted in the interpretation of results and approved the final version to be published. J.F.N. designed the study including the data collection and coordinated, supervised and approved the final version to be published. *Ethics of human subject participation:* This study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all the procedures involving human subjects were approved by the Ethics Committee on Human Research of the Federal University of Viçosa (case number 663.171/2014). Moreover, this project was presented to the Municipal Department of Education, the Regional Superintendent of Education and principals of schools. All participants, as well as their responsible parents/guardians, were informed about the objectives of the research and written informed consent was obtained from all children's parents.

## References

1. Damsgaard CT, Dalskov S, Laursen RP *et al.* (2014) Provision of healthy school meals does not affect the metabolic syndrome score in 8–11-year-old children, but reduces cardiometabolic risk markers despite increasing waist circumference. *Br J Nutr* **112**, 1826–1836.
2. Wang Y & Lobstein T (2006) Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr* **1**, 11–25.
3. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK *et al.* (2005) The relation of childhood BMI to adult adiposity: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* **115**, 22–27.
4. Hulsege G, Looman M, Smit HA *et al.* (2016) Lifestyle changes in young adulthood and middle age and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: the Doetinchem Cohort Study. *J Am Heart Assoc* **5**, e002432.
5. Zemel MB & Sun X (2008) Dietary calcium and dairy products modulate oxidative and inflammatory stress in mice and humans. *J Nutr* **138**, 1047–1052.
6. Castro Burbano J, Fajardo Vanegas P, Robles Rodríguez J *et al.* (2016) Relationship between dietary calcium intake and adiposity in female adolescents. *Endocrinol Nutr* **63**, 58–63.
7. Pittas AG, Lau J, Hu FB *et al.* (2007) The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* **92**, 2017–2029.
8. Martini LA, Catania AS & Ferreira SRG (2010) Role of vitamins and minerals in prevention and management of type 2 diabetes mellitus. *Nutr Rev* **68**, 341–354.
9. Wang L, Manson JE, Buring JE *et al.* (2008) Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension* **51**, 1073–1079.
10. Asemi Z, Saneei P, Sabihi SS *et al.* (2015) Total, dietary, and supplemental calcium intake and mortality from all-causes, cardiovascular disease, and cancer: a meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **25**, 623–634.
11. Rangan AM, Flood VL, Denyer G *et al.* (2012) The effect of dairy consumption on blood pressure in mid-childhood: CAPS cohort study. *Eur J Clin Nutr* **66**, 652–657.
12. Magalhães EI, Pessoa MC, Franceschini SD *et al.* (2017) Dietary calcium intake is inversely associated with blood pressure in Brazilian children. *Int J Food Sci Nutr* **68**, 331–338.
13. Skinner JD, Bounds W, Caruth BR *et al.* (2003) Longitudinal calcium intake is negatively related to children's body fat indexes. *J Am Diet Assoc* **103**, 1626–1631.
14. Keast DR, Gallant KMH, Albertson AM *et al.* (2015) Associations between yogurt, dairy, calcium, and vitamin D intake and obesity among US children aged 8–18 years: NHANES, 2005–2008. *Nutrients* **7**, 1577–1593.
15. Dixon LB, Pellizzon MA, Jawad AF *et al.* (2005) Calcium and dairy intake and measures of obesity in hyper- and normocholesterolemic children. *Obes Res* **13**, 1727–1738.
16. Weaver CM, Campbell WW, Teegarden D *et al.* (2011) Calcium, dairy products, and energy balance in overweight adolescents: a controlled trial. *Am J Clin Nutr* **94**, 1163–1170.
17. Moreira P, Padez C, Mourão I *et al.* (2005) Dietary calcium and body mass index in Portuguese children. *Eur J Clin Nutr* **59**, 861–867.
18. Oliveira CF, Silveira CR, Beghetto M *et al.* (2014) Assessment of calcium intake by adolescents. *Rev Paul Pediatr* **32**, 216–220.
19. Tylavsky FA, Cowan PA, Terrell S *et al.* (2010) Calcium Intake and body composition in African-American children and adolescents at risk for overweight and obesity. *Nutrients* **2**, 950–964.
20. Santos LC, Martini LA, Freitas SN *et al.* (2007) Calcium intake and anthropometric indicators in adolescents. *Rev Nutr* **20**, 275–283.
21. Zabotto CB, Vianna RPT & Gil MF (1996) *Registro Fotográfico Para Inquéritos Dietéticos: Utensílios e Porções*. Goiânia: Nepa-Unicamp; available at [http://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/2016/page/manual\\_fotografico.pdf](http://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/2016/page/manual_fotografico.pdf)
22. Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação, Universidade Estadual de Campinas (2011) *Tabela Brasileira de Composição de Alimentos – TACO*, 4<sup>a</sup> ed. rev. e ampl. Campinas: Nepa-Unicamp.
23. US Department of Agriculture, Agricultural Research Service (2016) USDA National Nutrient Database for Standard Reference (Release 28). <http://www.fnic.nal.usda.gov/food-composition/usda-nutrient-data-laboratory> (accessed July 2017).
24. Institute of Medicine (2011) *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: The National Academies Press.



25. Jellife DB & World Health Organization (1968) *Evaluación del Estado de Nutrición de la Comunidad*. Geneva: WHO; available at <http://www.apps.who.int/iris/handle/10665/41408>
26. World Health Organization (2009) *WHO AnthroPlus for Personal Computers Manual: Software for Assessing Growth of the World's Children and Adolescents*. Geneva: WHO.
27. de Onis M, Onyango AW, Borghi E *et al.* (2007) Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* **85**, 660–667.
28. World Health Organization (2000) *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series* no. 894. Geneva: WHO.
29. Ashwell M & Hsieh SD (2005) Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr* **56**, 303–307.
30. Lohman TG (1992) *Advances in Body Composition Assessment: Current Issues in Exercise Science*. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers.
31. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS *et al.* (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **28**, 412–419.
32. Sociedade Brasileira de Cardiologia (2005) I diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência. *Arq Bras Cardiol* **85**, 4–35.
33. American Dietetic Association (2006) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Position statement. *Diabetes Care* **29**, Suppl. 1, 43S–48S.
34. Fisberg RM, Marchioni DML & Colucci ACA (2009) Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab* **53**, 617–624.
35. Willett W (2013) *Nutritional Epidemiology*, 3th ed. New York: Oxford University Press.
36. Zemel MB & Sun X (2008) Dietary calcium and dairy products modulate oxidative and inflammatory stress in mice and humans. *J Nutr* **138**, 1047–1052.
37. Beermann C & Hartung J (2013) Physiological properties of milk ingredients released by fermentation. *Food Funct* **4**, 185–199.
38. Astrup A (2014) Yogurt and dairy product consumption to prevent cardiometabolic diseases: epidemiologic and experimental studies. *Am J Clin Nutr* **99**, 5 Suppl., 1235S–1242S.
39. Labonté MÈ, Couture P, Richard C *et al.* (2013) Impact of dairy products on biomarkers of inflammation: a systematic review of randomized controlled nutritional intervention studies in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr* **97**, 706–717.
40. Ghayour-Mobarhan M, Sahebkar A, Vakili R, Safarian M *et al.* (2009) Investigation of the effect of high dairy diet on body mass index and body fat in overweight and obese children. *Indian J Pediatr* **76**, 1145–1150.
41. Benatar JR, Sidhu K & Stewart RAH (2013) Effects of high and low fat dairy food on cardio-metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized studies. *PLoS One* **8**, e76480.
42. Labonté MÈ, Cyr A, Abdullah MM *et al.* (2014) Dairy product consumption has no impact on biomarkers of inflammation among men and women with low-grade systemic inflammation. *J Nutr* **144**, 1760–1767.
43. Schmid A, Petry N, Walther B *et al.* (2015) Inflammatory and metabolic responses to high-fat meals with and without dairy products in men. *Br J Nutr* **113**, 1853–1861.
44. Chen Y, Liu Y, Xue H *et al.* (2016) Association between dietary calcium/dairy intakes and overweight/obesity. *Wei Sheng Yan Jiu* **5**, 402–408.
45. Czerwonogrodzka A, Pyrzak B, Majcher A *et al.* (2008) Assessment of dietary calcium intake on metabolic syndrome frequency in obese children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* **14**, 231–235.
46. Major GC, Chaput JP, Ledoux M *et al.* (2008) Recent developments in calcium-related obesity research. *Obes Rev* **9**, 428–445.
47. Da Cunha KA, Magalhães ELS, Loureiro IMR *et al.* (2015) Ingestão de cálcio, níveis séricos de vitamina D e obesidade infantil: existe associação? *Rev Paul Pediatr* **33**, 222–229.
48. Zemel MB & Miller SL (2004) Dietary calcium and dairy modulation of adiposity and obesity risk. *Nutr Rev* **62**, 125–131.
49. Dougkas A, Reynolds CK, Givens ID *et al.* (2011) Associations between dairy consumption and body weight: a review of the evidence and underlying mechanisms. *Nutr Res Rev* **24**, 75–95.
50. Aquino RC & Philippi ST (2002) Association of children's consumption of processed foods and family income in the city of São Paulo, Brazil. *Rev Saude Publica* **36**, 655–660.
51. Hinning PF & Bergamaschi DP (2012) Itens alimentares no consumo alimentar de crianças de 7 a 10 anos. *Rev Bras Epidemiol* **15**, 324–334.
52. Henry C, Whiting SJ, Finch SL *et al.* (2016) Impact of replacing regular chocolate milk with the reduced-sugar option on milk consumption in elementary schools in Saskatoon, Canada. *Appl Physiol Nutr Metab* **1**, 511–515.
53. Araujo AM, Brandão AS, Araújo AM *et al.* (2017) Overweight and obesity in preschoolers: prevalence and relation to food consumption. *Rev Assoc Med Bras (1992)* **63**, 124–133.
54. Frantsve-Hawley J, Bader JD, Welsh JA *et al.* (2017) A systematic review of the association between consumption of sugar-containing beverages and excess weight gain among children under age 12. *J Public Health Dent* **77**, Suppl. 1, S43–S66.
55. Lee AK, Chowdhury R & Welsh JA (2015) Sugars and adiposity: the long-term effects of consuming added and naturally occurring sugars in foods and in beverages. *Obes Sci Pract* **1**, 41–49.
56. Murakami K & Livingstone MB (2015) Variability in eating frequency in relation to adiposity measures and blood lipid profiles in British children and adolescents: findings from the National Diet and Nutrition Survey. *Int J Obes (Lond)* **39**, 608–613.
57. Davis MM, Spurlock M, Ramsey K *et al.* (2017) Milk Options Observation (MOO): a mixed-methods study of chocolate milk removal on beverage consumption and student/staff behaviors in a rural elementary school. *J Sch Nurs* **33**, 285–298.
58. Prasad K & Dhar I (2014) Oxidative stress as a mechanism of added sugar-induced cardiovascular disease. *Int J Angiol* **23**, 217–226.
59. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P *et al.* (2011) The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr* **93**, 684–688.
60. Vafeiadou K, Weech M, Altowajri H *et al.* (2015) Replacement of saturated with unsaturated fats had no impact on vascular function but beneficial effects on lipid biomarkers, E-selectin, and blood pressure: results from the randomized, controlled Dietary Intervention and VAScular function (DIVAS) study. *Am J Clin Nutr* **102**, 40–48.
61. Nestel PJ, Chronopoulos A & Cehun M (2005) Dairy fat in cheese raises LDL cholesterol less than that in butter in mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* **59**, 1059–1063.
62. Tricon S, Burdge GC, Jones EL *et al.* (2006) Effects of dairy products naturally enriched with *cis-9,trans-11* conjugated linoleic acid on the blood lipid profile in healthy middle-aged men. *Am J Clin Nutr* **83**, 744–753.



63. Drehmer M, Pereira MA, Schmidt MI *et al.* (2016) Total and full-fat, but not low-fat, dairy product intakes are inversely associated with metabolic syndrome in adults. *J Nutr* **146**, 81–89.
64. O'Sullivan TA, Bremner AP, Mori TA *et al.* (2016) Regular fat and reduced fat dairy products show similar associations with markers of adolescent cardiometabolic health. *Nutrients* **8**, E22.
65. Vaskonen T (2003) Dietary minerals and modification of cardiovascular risk factors. *J Nutr Biochem* **14**, 492–506.
66. Buchowski MS, Aslam M, Dosset C *et al.* (2009) Effect of dairy and nondairy calcium on fecal fat excretion in lactose digester and maldigester obese adults. *Int J Obes (Lond)* **34**, 127–135.
67. Christensen R, Lorenzen JK, Svith CR *et al.* (2009) Effect of calcium from dairy and dietary supplements on faecal fat excretion: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* **10**, 475–486.
68. Beal T, Massiot E, Arsenault JE *et al.* (2017) Global trends in dietary micronutrient supplies and estimated prevalence of inadequate intakes. *PLoS One* **12**, e0175554.
69. Zanchett D, Bosco SMD, Arend AJ *et al.* (2015) Relação entre excesso de peso e consumo de cálcio em crianças e adolescentes. *Rev Baiana Saude Publica* **39**, 64–73.
70. Assumpção D, Dias MRMG, Barros MBA *et al.* (2016) Calcium intake by adolescents: a population-based health survey. *J Pediatr (Rio J)* **92**, 251–259.
71. Wang Lang L, Manson JE & Sesso HD (2012) Calcium intake and risk of cardiovascular disease. A review of prospective studies and randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs* **12**, 105–116.
72. Levy RB, Claro RM, Mondini L *et al.* (2012) Regional and socioeconomic distribution of household food availability in Brazil, in 2008–2009. *Rev Saude Publica* **46**, 15–28.
73. Sociedade Brasileira de Pediatria (2012) *Manual de Orientação para a Alimentação do Lactente, do Pré-escolar, do Escolar, do Adolescente e na Escola/Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Nutrologia*, 3ª ed. Rio de Janeiro: SBP.
74. Levy-Costa RB, Sichieri R, Pontes NS *et al.* (2005) Disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil: distribuição e evolução (1974–2003). *Rev Saude Publica* **39**, 530–540.

## 7. CONCLUSÕES GERAIS

Diante dos resultados apresentados, conclui-se que a presença de alterações cardiometabólicas, principalmente a hiperglicemia, aumentam a chance de desenvolvimento da inflamação subclínica já na infância. Além disso, observamos que uma dieta não saudável e desequilibrada parece ter papel-chave na ocorrência da inflamação subclínica, uma vez que a baixa ingestão de alimentos *in natura* e minimamente processados, elevada de UPF (guloseimas e carnes processadas), e baixa ingestão de cálcio da dieta, estiveram associados a valores aumentados da PCR, enaltecendo mais uma vez a importância da promoção de hábitos alimentares saudáveis e o monitoramento da ingestão adequada de cálcio na fases iniciais da vida.

Destaca-se o ineditismo deste estudo em avaliar a relação da PCR e inflamação subclínica, não somente com os fatores de risco cardiometabólico tradicionais, como também com os não tradicionais e com os componentes da SM em amostra representativa de crianças. Este também é o primeiro estudo a investigar a relação da PCR com o consumo alimentar classificado pelo grau de processamento dos alimentos com o público infantil.

Diante do exposto, sendo a PCR um teste barato e considerado um importante marcador de processos inflamatórios, torna-se relevante a sua avaliação rotineira em crianças visando a identificação e monitoramento de alterações cardiometabólicas e inflamação subclínica, tanto na vida atual quanto futura. Além disso, faz-se necessária a reformulação de políticas de saúde pública e ações de educação alimentar e nutricional, principalmente em ambientes escolares, visando a promoção de hábitos alimentares saudáveis desde a infância para a prevenção da inflamação subclínica.

## **8. FINANCIAMENTO**

O estudo PASE foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) sob os processos 407547/2012-6 e 478910/2013-4, pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) (APQ 02979/2016), e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), na forma de bolsa de mestrado.

## 9. APÊNDICES

**Apêndice 1** – Número total de alunos matriculados nos 3º e 4º anos de escolas públicas e privadas do município de Viçosa-MG.

<b>Escolas Municipais</b>	<b>Nº Alunos 3º e 4º Ano</b>
Escola ProfºDoutor Januário de Andrade Fontes/Centro Educacional Nanete.	71
Escola Municipal Ministro Edmundo Lins	48
Escola Municipal Anita Chequer	55
Escola Municipal Professor Pedro Gomide Filho	56
Escola Municipal Nossa Senhora de Fátima	61
Escola Municipal João Francisco da Silva	40
Escola Padre Francisco José da Silva	69
Escola Municipal Coronel Antônio da Silva Bernardes (CASB)	48
Escola Municipal Dr. Arthur Bernardes	32
Escola Municipal Dr. Juscelino Kubitschek	15
<b>Escolas Estaduais</b>	
Escola Estadual Effie Rolfs	88
Escola Estadual Alice Loureiro	67
Escola Estadual Santa Rita de Cássia	63
Escola Padre Álvaro Corrêa Borges	72
Escola Estadual Raul de Leone	35
Escola Estadual Madre Santa Face	137
Escola Estadual José Lourenço de Freitas	57
<b>Escolas Particulares</b>	
Colégio Equipe	80
Colégio Gênese	34
Colégio Anglo	71
Colégio Nossa Senhora do Carmo	116
Colégio Passo a Passo	16
Coeducar – Cooperativa Educacional de Viçosa	71
Colégio Agora	62
<b>Total: 1464 alunos</b>	

## Apêndice 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Seu filho (a) está sendo convidado(a) a participar dos projetos “Vitamina D na infância: ingestão, níveis séricos e associação com fatores cardiovasculares e Relação entre insegurança alimentar e fatores de risco cardiometabólicos em crianças do Município de Viçosa-MG” cujo os objetivos são avaliar a ingestão e níveis séricos de vitamina D e suas associações com fatores de risco cardiovasculares na infância e avaliar se a insegurança alimentar é maior nas crianças com excesso de peso e contribui para a ocorrência de fatores de risco cardiometabólicos. A avaliação nutricional das crianças será realizada por meio das medidas de peso, altura, pregas cutâneas e circunferências da cintura e do quadril, bem como análise da composição corporal e da pressão arterial. Será realizada coleta de sangue para análise dos níveis de colesterol total e frações, triglicerídeos, glicose, insulina, vitamina D, paratormônio e marcadores inflamatórios. Todos os dados serão utilizados como finalidade de pesquisa e, se necessário, para projetos a ela vinculados, mantendo total sigilo sobre a identidade do seu filho(a). Seus dados serão mantidos em lugar seguro e só os pesquisadores terão acesso.

Como benefício da pesquisa, todos os participantes terão direito a orientações nutricionais individuais para melhoria dos hábitos alimentares e do estado nutricional. A participação das crianças não envolve nenhum risco potencial à saúde. Entretanto poderá ocorrer desconforto ou incômodo na coleta de sangue e na aferição das medidas antropométricas durante avaliação nutricional na escola. Como medida preventiva, a coleta de sangue será realizada por enfermeiros devidamente treinados com materiais descartáveis, sem risco de contaminação. A avaliação nutricional será realizada em salas agradáveis e com privacidade para minimização de possíveis constrangimentos, sendo todas as medidas antropométricas indolores.

Se você não concordar com a participação do seu filho (a), não haverá nenhum problema e não afetará a realização do estudo. Todos os procedimentos serão gratuitos e realizados segundo a Resolução CNS466/2012. Se você tiver alguma dúvida ou consideração a fazer quanto aos aspectos éticos da pesquisa, procure a pesquisadora responsável: Prof<sup>a</sup>. Juliana Farias de Novaes. Departamento de Nutrição e Saúde (DNS)/UFV. Tel:3899-3735. Email:jnovaes@ufv.br

Prof <sup>a</sup> .Juliana Farias de Novaes	Ana Paula Pereira Castro	Luana C. Milagres
Coordenadora do projeto DNS/UFV	Doutoranda	Mestranda
Fernanda M. de Albuquerque	Mestranda	Mestranda
Mestranda	Naruna	
Mariana Santis Filgueiras	P. Rocha	

**Para conhecimento:** Endereço e contato do **Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa–CEP/UFV:** Prédio Arthur Bernardes, piso inferior, campus UFV. Telefone:(31)3899-2492. email: [cep@ufv.br](mailto:cep@ufv.br) site: [www.cep.ufv.br](http://www.cep.ufv.br)

Eu, \_\_\_\_\_ declaro que fui informado(a) dos objetivos do estudo acima descrito, de maneira clara e detalhada e esclareci as minhas dúvidas. Declaro também que autorizo de livre e espontânea vontade, a participação do meu filho(a) \_\_\_\_\_ e que recebi uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Viçosa, de \_\_\_\_\_ de 2015  
Assinatura: \_\_\_\_\_

### Apêndice 3 – Questionário semi-estruturado

Pesquisador:	NQUES		
Nome da Escola:	ESCOLA		
Nome do Responsável:	ANO	TURM	
Nome Criança:	TURN		
Ano que a criança se encontra: _____ (Ano) Turma: _____ Turno: (1) M (2) T	DATNASC		
Data de Nascimento: ____/____/____ Idade da criança: _____ (anos)	IDADE		
Sexo (1) M (2) F	SEXCRI		
Data entrevista: ____/____/____	DATENTR		
Telefone: _____ Cel: _____	TEL:		
Endereço do responsável:	CEL:		
<b>ESTAÇÃO DO ANO</b>			
01. Estação do ano na data da entrevista: (1) Inverno (2) Primavera (3) Verão (4) Outono	EST		
<b>DADOS EDUCAÇÃO FÍSICA NA ESCOLA (DIRETORA)</b>			
02. A escola oferece Educação Física regularmente aos alunos? (0) Sim (1) Não	EFI		
03. Duração da atividade física TOTAL na escola/SEMANA: _____ minutos (8888) NSA	DUREFI		
04. O local que o _____ ANO faz educação física na escola é coberto? (0) Sim (1) Não	COBEFI		
<b>DADOS DA CRIANÇA</b>			
05. Como você vem para a escola? (1) Caminhando (2) Transporte/carro (3) Bicicleta/moto	TRANS		
06. Você faz educação física na escola? (0) Sim (1) Não	EDFI		
07. Com que frequência você consome por semana a alimentação da escola? (0) Nenhuma vez (1) 1 vez (2) 2 vezes (3) 3 vezes (4) 4 vezes (5) Diariamente	FRECO		
Caso a resposta da questão 07 seja o código ZERO (0) colocar o código 8888 (NSA) nas questões 08 a 11.			
08. Você tem o hábito de repetir o prato? (0) Sim (1) Não (77) NI (8888) NSA	REPR		
09. A alimentação que é servida na escola é? (0) Muito Boa (1) Boa (2) Regular (3) Ruim (77) NI (8888) NSA	ALISER		
10. A quantidade de comida servida na escola deixa você satisfeito/a: (0) Sim (1) Não (77) NI (8888) NSA	QUAN		
11. A alimentação servida é variada? (0) Sim, sempre tem comidas diferentes (1) Não, quase todo dia é a mesma preparação (8888) NSA	VARI		
12. Existe algum alimento servido na escola que você não gosta? (0) Sim* (1) Não (77) NI *Quais: _____	ALNA		
13. Tem dias que a merenda escolar não é servida? (0) Sim (1) Não (77) NI	FALT		
14. A merenda escolar é importante para você? (0) Sim (1) Não [JUSTIFICAR A RESPOSTA SIM OU NÃO] Porque? _____	IMPO		
15. Você costuma trazer/comprar lanche para comer na escola? (0) Nunca (1) Às vezes (2) Sempre	LANC		
16. Em qual local você realiza as refeições em casa? (0) Na mesa (1) Em frente a TV/computador (4) Outros: _____	REFEI		
<b>DADOS COM OS PAIS DA CRIANÇA</b>			
<b>CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÔMICAS, DEMOGRÁFICAS E SANITÁRIAS</b>			
17. Qual a cor da criança? (1) Branca (2) Parda/mulata/morena (3) Negra (4) Amarela/oriental (japonesa, chinesa, coreana) (5) Indígena (77) NI	COR		
18. Qual o seu grau de parentesco com a criança: (1) Mãe (2) Pai (3) Irmão/ã (4) Avó/ô (5) Outro: _____	GPAREN		
19. A criança mora: (1) Com a mãe e o pai (2) Só com a mãe (3) Só com o pai (4) Nenhum dos dois	CMORA		
20. Quantos irmãos a criança tem e convive junto? (0) Nenhum (1) Um (2) Dois (3) Três (4) Quatro (5) Mais de quatro	NIRM		
21. Quantos anos a mãe/responsável pela criança estudou com aprovação: _____ (anos) (0) Analfabeto (1) Ensino Fundamental completo (2) Ensino Fundamental incompleto (3) Ensino Médio completo (4) Ensino Médio incompleto (5) Ensino Técnico completo (6) Ensino superior completo (77) NI (8888) NSA	ANOSM ESCM		
22. Quantos anos o pai/responsável pela criança estudou com aprovação: _____ (anos)	ANOSP		

(0) Analfabeto (1) Ensino Fundamental completo (2) Ensino Fundamental incompleto (3) Ensino Médio completo (4) Ensino Médio incompleto (5) Ensino Técnico completo (6) Ensino superior completo (77) NI (8888)NSA	ESCP	
23. Qual a região que o/a senhor(a) reside? (1) Urbana (2) Rural	REGI	
24. A mãe/responsável trabalha fora? (1) Sim, com carteira assinada (2) Sim, sem carteira assinada (3) Não (4) Aposentada/Pensionista (77) NI	TRABM	
25. O pai/responsável trabalha fora? (1) Sim, com carteira assinada (2) Sim, sem carteira assinada (3) Não (4) Aposentado/Pensionista (77) NI	TRABP	
26. Algum morador está CADASTRADO e RECEBE benefício de algum programa do governo? (1) Sim (1) Não [*Caso a resposta seja NÃO, colocar o código (8888) NSA nas questões 27 a 34]	PROG	
27. Bolsa Família: (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGA	
	VALORA	
28. Cesta de Alimentos: (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGB	
	VALORB	
29. Programa de Erradicação do Trabalho Infantil (PETI): (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGC	
	VALORC	
30. Assistência a Pessoas Idosas e Deficientes (BPC): (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGD	
	VALORD	
31. Programa Nacional de Fortalecimento da Agricultura Familiar (PRONAF): (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGE	
	VALORE	
32. Auxílio Desemprego: (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGF	
	VALORF	
33. Auxílio Maternidade: (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGG	
	VALORG	
34. Outro: _____ (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGH	
	VALORH	
35. Qual a renda TOTAL da família que contribui com as despesas domésticas (Incluindo o valor do benefício recebido)? R\$: _____ (77) NI	REN	
36. Quantas pessoas moram no domicílio que dependem da renda TOTAL? _____	NPESS	
37. Renda per capita: R\$ _____	RENP	
38. Condição de moradia: (1) Própria (2) Alugada (3) Emprestada (4) Outras: _____	MORA	
39. Sua casa possui energia elétrica? (0) Sim (1) Não	ENER	
40. Sua casa possui banheiro com vaso sanitário? (0) Sim (1) Não	BANH	
41. Qual o tipo de esgoto sanitário da sua casa? (1) Rede pública (2) Fossa séptica (3) Fossa rudimentar (4) Vala/ Céu aberto	ESGOT	
42. De onde vem a água que a família utiliza? (1) Rede pública (2) Poço/Barreiro (3) Cisterna ou água da chuva (4) Outro: _____	AGBEB	
43. Qual o tratamento da água de beber? (1) Filtrada (2) Fervida (3) Clorada (4) Coada ou sem tratamento (5) Mineral (6) outro: _____	TRAT	
44. Sua casa possui coleta de lixo? (0) Sim (1) Não* * Se não, o que a família faz com o lixo?	LIXO	
<b>HISTÓRIA FAMILIAR E DE SAÚDE</b>		
45. O pai/responsável da criança tem ou teve alguma destas doenças?	INFP	
Infarto (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	DIAP	
Diabetes (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	HASP	
HAS (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	AVCP	
Câncer (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	CAP	
Derrame/AVC (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	DISP	
Dislipidemia (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA		
46. A mãe/responsável da criança tem ou teve alguma destas doenças?	INFM	
Infarto (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	DIAM	
Diabetes (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	HASM	
HAS (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	CAM	

	Câncer	(0) Não (1) Sim (77) NI/NSA		AVCM
	Derrame/AVC	(0) Não (1) Sim (77) NI/NSA		DISM
	Dislipidemia	(0) Não (1) Sim (77) NI/NSA		
47.	A mãe/responsável fuma? (0) Não (1) Sim (77) NI Quantidade (n° cigarros/dia): _____			MFUMA
	<b>CASO A RESPOSTA SEJA NÃO → COLOCAR O CÓDIGO (8888) NSA NA BARRA QUACM</b>			QUACM
48.	O pai/responsável fuma? (0) Não (1) Sim (77) NI Quantidade (n° cigarros/dia): _____			PFUMA
	<b>CASO A RESPOSTA SEJA NÃO → COLOCAR O CÓDIGO (8888) NSA NA BARRA QUACP</b>			QUACP
49.	A mãe consome bebida alcoólica? (0) Não (1) Sim (77) NI Quantidade/sema (L): _____			MBEBE
	<b>CASO A RESPOSTA SEJA NÃO → COLOCAR O CÓDIGO (8888) NSA NA BARRA QBEM</b>			QBEM
50.	O pai consome bebida alcoólica? (0) Não (1) Sim (77) NI Quantidade/sema (L): _____			PBEBE
	<b>CASO A RESPOSTA SEJA NÃO → COLOCAR O CÓDIGO (8888) NSA NA BARRA QBEP</b>			QBEP
51.	A criança possui algum problema crônico de saúde (ASMA, DM, DISLIPIDEMIA, HAS, CÂNCER)? (0) Não (1) Sim (77) NI Qual? _____			PRSAU
52.	A criança possui algum tipo de restrição alimentar (alergia/intolerância alimentar)? (0) Não (1) Sim (77) NI Qual restrição? _____			RESAL
53.	A criança usa alguma medicação? (0) Não (1) Sim (77) NI Qual? _____			MED
54.	A criança foi amamentada? (0) Sim (1) Não (77) NI			AMAM
55.	Qual foi a duração do aleitamento materno exclusivo? _____ ( ) dias ( ) meses (77) NI			AME (DIAS)
56.	Qual foi a duração do aleitamento materno TOTAL? _____ ( ) dias ( ) meses (77) NI			AMC (DIAS)
57.	A criança utilizou fórmula infantil/leite em pó/leite de vaca antes de completar 6 meses de nascimento? (0) Não (1) Sim (77) NI			FORM
58.	Qual o peso da criança ao nascer? _____ g (77) NI			PN
<b>PERCEPÇÃO ATIVIDADE FÍSICA SEGUNDO OS PAIS</b>				
59.	Quanto tempo diariamente a criança passa em frente à TV, video game, computador? (0) Zero (1) 30 minutos (2) 1 hora (3) 2 horas (4) 3 horas (5) 4 horas (6) Mais de 4 horas			TEMDI
60.	A criança pratica alguma atividade física fora da escola? (0) Sim (1) Não <b>*CASO A RESPOSTA SEJA (1) NÃO, COLOCAR O CÓDIGO (8888) NSA EM DURAÇÃO.</b> Qual: _____ Duração: _____ Hora/semana			ESPOR DURA
61.	Quanto tempo a criança passa sentada brincando (boneca, casinha, carrinho) e se dedicando às atividades escolares? (0) Zero (1) 30 minutos (2) 1 hora (3) 2 horas (4) 3 horas (5) 4 horas (6) Mais de 4 horas			CRISEN
62.	Quanto tempo a criança realiza atividades mais intensas (bola, bicicleta, brincando na rua)? (0) Zero (1) 30 minutos (2) 1 hora (3) 2 horas (4) 3 horas (5) 4 horas (6) Mais de 4 horas			CRIBRI
63.	Quanto tempo ao longo do dia a criança se expõe ao sol (ir a pé para a escola, brincar rua/quintal)? (0) Zero (1) 30 minutos (2) 1 hora (3) 2 horas (4) 3 horas (5) 4 horas (6) Mais de 4 horas			EXPSO
64.	Você tem o hábito de passar filtro solar na criança? (1) Todos os dias (2) As vezes (3) Nunca			HFS
<b>PERCEPÇÃO DA ALIMENTAÇÃO DA CRIANÇA PELOS PAIS</b>				
65.	Você tem o conhecimento da alimentação que é servida na escola do para a criança? (0) Sim (1) Não (77) NI <b>(*Caso a resposta seja NÃO, colocar o código (8888) NSA nas questões 66 e 67)</b>			CONH
66.	Você gosta da merenda que é servida para a criança na escola? (0) Sim (1) Não (77) NI (8888)NSA			GOALI
67.	Em sua opinião, a quantidade servida é satisfatória? (0) Sim (1) Não (77) NI (8888)NSA			QUAS
68.	Caso a escola não forneça mais a merenda, você teria condições financeiras de mandar lanche todos os dias para a criança? (0) Sim (1) Não (77) NI			COND
69.	Você costuma mandar algum lanche para a criança na escola quando ele/a está na escola? (0) Sim (1) Não Qual? _____			LANC

POR QUÊ MANDA LANCHE? _____		
70. A merenda escolar é servida regularmente na escola do seu filho? (0) Sim (1) Não (77) NI	FMER	
71. Você tem conhecimento de atrasos do repasse dos recursos e/ou entrega dos alimentos na escola? (1) Sim (2) Não (77) NI	ATRA	
72. As aulas já foram suspensas devido a falta da merenda escolar? (0) Sim (1) Não (77) NI	SUSP	
73. Você já ouviu falar do Conselho de Alimentação Escolar? (0) Sim (1) Não [*Caso a resposta seja NÃO, colocar o código (8888) NSA na questão 74.	CAE	
74. Você participa do CAE? (0) Sim (1) Não (3) Pertence ao CAE, mas não desenvolve atividades.	PARTI	

**Apêndice 4 – Recordatório 24 horas**

<b>Pesquisador:</b>		<b>NQUES:</b>
<b>Nome da criança:</b>		<b>Data:</b>
<b>Nome da escola:</b>		<b>Dia da semana:</b>
		<b>Ano:</b>
<b>REFEIÇÃO</b>	<b>ALIMENTO/PREPARAÇÃO</b>	<b>QUANTIDADE</b>
Refeição: Hora: Local:		
Refeição: Hora: Local:		
Refeição: Hora: Local:		
Refeição: Hora: Local:		
Refeição: Hora: Local:		
Refeição: Hora: Local:		
Refeição: Hora: Local:		
Refeição: Hora: Local:		

**Apêndice 5 – Avaliação antropométrica, clínica e bioquímica**

<b>ANTROPOMETRIA</b>		
<b>PESQUISADOR(A):</b>	<b>NQUES</b>	
<b>NOME DA ESCOLA:</b>	<b>ESCOL</b>	
<b>NOME CRIANÇA:</b>	<b>ANO:</b>	
<b>NOME DA MÃE/RESPONSÁVEL:</b>		
Altura 1: cm	<b>ALTU</b>	
Peso1: Kg	<b>MPES</b>	
IMC: _Kg/m <sup>2</sup>	<b>IMC</b>	
Perímetro da Cintura Cicatriz: _cm	<b>PCC</b>	
Perímetro da Cintura Ponto Médio: _cm	<b>PCPM</b>	
Perímetro Quadril: cm	<b>MPC</b>	
Perímetro do Pescoço: cm	<b>PESC</b>	
DCT: 1 <sup>a</sup> mm2 <sup>a</sup> mm3 <sup>a</sup> _mm Média:_____	<b>DCT</b>	
DCB:1 <sup>a</sup> mm2 <sup>a</sup> mm3 <sup>a</sup> Média:_____	<b>DCB</b>	
DCSI:1 <sup>a</sup> _mm2 <sup>a</sup> _mm3 <sup>a</sup> mm Média:_____	<b>DCSI</b>	
DCSE:1 <sup>a</sup> mm2 <sup>a</sup> mm3 <sup>a</sup> mm Média:_____	<b>DCSE</b>	
Estado nutricional:(1)Baixo peso (2)Eutrófico(3)Sobrepeso (4)Obeso(5)Obesidade Grave	<b>EN</b>	
Estado nutricional definido: (1)Eutrófico(2)Excesso de peso	<b>END</b>	
% gordura corporal (bioimpedância):	<b>GCBIO</b>	
% gordura corporal (dobras cutâneas):	<b>GCDC</b>	
%gordura corporal (DEXA):	<b>GCDEX</b>	
Pressão Arterial Sistólica:1 <sup>a</sup> Med:2 <sup>a</sup> Med:3 <sup>a</sup> Med:MédiaPAS:_____	<b>PAS</b>	
Pressão Arterial Diastólica: 1 <sup>a</sup> Med:2 <sup>a</sup> Med:3 <sup>a</sup> Med:MédiaPAD:_____	<b>PAD</b>	
A criança já teve a primeira menstruação?(0)Sim(2)Não(77)NI(8888)NSA	<b>MENA</b>	

**EXAMES BIOQUÍMICOS**

<b>Pesquisador(a):</b>	<b>NQUES</b>	
<b>Nome da escola:</b>	<b>ESCOL</b>	
<b>Nome criança:</b>	<b>ANO:</b>	
<b>Nome mãe/responsável:</b>		
Glicemia:	<b>GLIC</b>	
Insulina:	<b>INSU</b>	
Colesterol Total:	<b>CT</b>	
HDL-colesterol:	<b>HDL</b>	
LDL-colesterol:	<b>LDL</b>	
Triglicérides:	<b>TRIG</b>	
Leptina	<b>LEP</b>	
Ácido Úrico:	<b>AU</b>	
PCR:	<b>PCR</b>	
Índice HOMA:	<b>HOMA</b>	
Homocisteína	<b>HOMO</b>	
ApoA1	<b>APOA1</b>	
ApoB	<b>APOB</b>	

## Apêndice 6 - Ficha de retorno e orientações nutricionais dadas às crianças e responsáveis.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA  
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO E DA SAÚDE  
PESQUISA DE AVALIAÇÃO DA SAÚDE DO ESCOLAR – VIÇOSA (MG)



Srs. pais ou responsável,

A criança \_\_\_\_\_, atendida pela equipe de Nutrição da Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar (PASE) no dia \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_, apresentou os seguintes dados:

IDADE: _____	PESO: _____ kg	ALTURA: _____ cm
IMC/IDADE: _____	PESO/IDADE: _____	ESTATURA/IDADE: _____
CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL: _____		
PERCENTUAL DE GORDURA CORPORAL (DEXA): _____% CLASSIFICAÇÃO : _____		
VALOR DE REFERÊNCIA PARA GORDURA CORPORAL		
SEXO/IDADE	Referência	
MENINA	8 anos: < 26%: Adequado 26% a 29,7%: Risco > 29,7%: Excesso de gordura corporal	9 anos: <27,2%: Adequado 27,2% a 31,2%: Risco >31,2%: Excesso de gordura corporal
	MENINO	8 anos: < 21,3%: Adequado 21,3% a 25,5%: Risco > 25,5%: Excesso de gordura corporal
H. D. McCarthy et al. 2006		
PERÍMETRO DA CINTURA: _____ cm CLASSIFICAÇÃO DA CINTURA: _____		
VALOR DE REFERÊNCIA PARA PERÍMETRO DA CINTURA		
SEXO/IDADE	Referência	
MENINA	8 anos: < 64,3: Adequado 64,3% a 70,7%: Risco moderado > 70,7%: Risco alto	9 anos: <67,0%: Adequado 67,0% a 73,8%: Risco moderado >73,8%: Risco alto
	MENINO	8 anos: < 66,8: Adequado 66,8% a 73,4: Risco moderado > 73,4: Risco alto
M. A. A de Assis et al., 2006		
PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA: _____	CLASSIFICAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL:	
PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA: _____		

### RESULTADO – EXAMES BIOQUÍMICOS:

EXAMES	VALOR DE REFERÊNCIA
Glicemia (mg/dL):	Desejável: <100 - Tolerância a glicose diminuída: 100 - 126
Colesterol Total (mg/dL):	Desejável: <150 - Limítrofe: 150 - 169 - Aumentado: ≥170
HDL-colesterol (mg/dL):	Desejável: ≥ 45
LDL-colesterol (mg/dL):	Desejável: <100 - Limítrofe: 100 - 129 - Aumentado: ≥130
Triglicerídeos (mg/dL):	Desejável: <100 - Limítrofe: 100 - 129 - Aumentado: ≥130

CONDUTA NUTRICIONAL:



UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA  
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO E DA SAÚDE  
PESQUISA DE AVALIAÇÃO DA SAÚDE DO ESCOLAR – VIÇOSA (MG)



Sr (a) \_\_\_\_\_, atendido(a) pela equipe de Nutrição da Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar (PASE) no dia \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_, apresentou os seguintes dados:

IDADE: \_\_\_\_\_ PESO: \_\_\_\_\_ Kg ALTURA: \_\_\_\_\_ m IMC: \_\_\_\_\_ Kg/m<sup>2</sup>

CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL: \_\_\_\_\_

PERÍMETRO DA CINTURA: \_\_\_\_\_ cm CLASSIFICAÇÃO: \_\_\_\_\_

REFERÊNCIA DO PERÍMETRO DA CINTURA: Mulheres: Menor que 80 cm Homens: Menor que 94 cm	} Menor risco de complicações Metabólicas
--	---

PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA: \_\_\_\_\_

PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA: \_\_\_\_\_

CLASSIFICAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL: \_\_\_\_\_

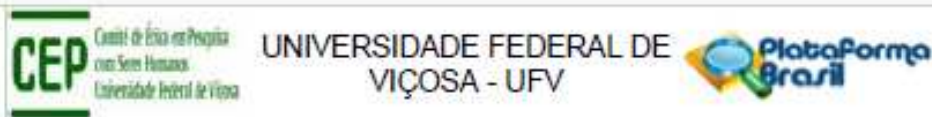
CONDUTA NUTRICIONAL:

### **RECOMENDAÇÕES GERAIS:**

- Evite pular refeições. Coma devagar, mastigando e saboreando os alimentos. Realize as refeições em ambiente calmo e tranquilo.
- Procure comer a salada primeiro e mastigando bem, pois isso aumenta a saciedade, contribuindo para menor ingestão e conseqüentemente para a perda de peso.
- Procurar tomar sucos naturais que precisem de pouca ou nenhuma açúcar de adição.
- Observe no restaurante se o peso do seu prato tem sido aproximadamente constante.
- Procure manter o peso ideal. Pratique algum exercício físico, com a orientação de um profissional.
- Utilizar leite, iogurte e coalhada desnatados, queijo magros (cottage), margarina vegetal.
- Usar de preferência óleo de soja, milho, girassol, canola e azeite de oliva extra-virgem. Não usar gordura de porco.
- Utilizar carnes magras, aves sem pele, peixes e clara de ovo (em vez da gema) sempre na porção recomendada.
- Os alimentos devem ser, preferencialmente, assados, grelhados ou cozidos, e não fritos.
- Usar cereais integrais (trigo, aveia, arroz).
- Aumentar o consumo de frutas, e quando possível, ingerir também a casca para aumentar a ingestão de fibras.
- Usar preferencialmente as hortaliças cruas, principalmente os folhosos (couve, alface, acelga, agrião, repolho, mostarda, rúcula). Habitue-se a ingerir primeiro a salada, tanto no almoço quanto no jantar, para posteriormente servir-se dos demais alimentos.
- Diminuir o sal no preparo dos alimentos. Evitar adicionar sal aos alimentos já prontos. Não coloque o saleiro na mesa.
- Evitar alimentos industrializados como enlatados de ervilha, milho, pickles, azeitonas. Quando forem utilizados, desprezar a salmoura.

## 10. ANEXOS

### ANEXO 1 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** VITAMINA D NA INFÂNCIA: INGESTÃO, NÍVEL SÉRICO E ASSOCIAÇÃO COM FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES

**Pesquisador:** Juliana Farias de Novaes

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 19532414.9.0000.5153

**Instituição Proponente:** Departamento de Nutrição e Saúde

**Patrocinador Principal:** MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 663.171

**Data da Relatoria:** 03/06/2014

##### Apresentação do Projeto:

O presente protocolo foi enquadrado como pertencente à(s) seguinte(s) Área(s) Temática(s): "Ciências da Saúde e Saúde Coletiva / Saúde Pública".

No documento intitulado "PB\_PROJETO\_DE\_PESQUISA\_195324%20(1).pdf", Item Introdução, lê-se: "A 1,25(OH)2 D3 (vitamina D) é um hormônio que regula o metabolismo do cálcio e do fósforo. Sua principal função é manter os níveis de cálcio e fósforo em um estado normal capaz de propiciar condições à maioria das funções metabólicas, entre elas a mineralização óssea (HOLICK,2006). A vitamina D é essencial durante a infância porque está envolvida no crescimento. Os níveis séricos normais de vitamina D determinam a absorção de 30% de cálcio da dieta e a sua deficiência pode causar atraso no crescimento, anormalidades ósseas e aumento do risco de fraturas (BUENO&CZEPILEWSKI, 2008). A síntese cutânea da vitamina D, a partir da exposição solar, é a principal fonte para os indivíduos, além desta vitamina também ser obtida pela alimentação e uso de suplementos. Entretanto, a síntese cutânea pode variar de acordo com a época do ano, pigmentação da pele, idade e uso de filtros solares (HOLICK, 2007). Supõe-se que uma alimentação saudável seja suficiente para fornecer níveis adequados de vitamina D, entretanto, nem sempre isto ocorre. Existem alguns alimentos fontes de vitamina D tais como gema de ovo, fígado, manteiga e leite que podem ser menos consumidos em

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, prédio Arthur Bernardes, piso inferior  
Bairro: campus Viçosa CEP: 36.570-000  
UF: MG Município: VIÇOSA  
Telefone: (31)3899-2492 Fax: (31)3899-2492 E-mail: cep@ufv.br