MARIA HELENA VALENTE

Estudo da relação entre peso de nascimento, crescimento e aterosclerose subclínica em adultos do Centro de Saúde-Escola "Prof. Samuel B. Pessoa" da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

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

Programa de: Pediatria
Orientadora: Profª. Dra. Sandra Josefina Ferraz Ellero Grisi

São Paulo
2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Valente, Maria Helena
Estudo da relação entre peso de nascimento, crescimento e aterosclerose subclínica em adultos do Centro de Saúde-Escola "Prof. Samuel B. Pessoa" da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo / Maria Helena Valente. -- São Paulo, 2013.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.
Orientadora: Sandra Josefina Ferraz Ellero Grisi.

Descritores: 1.Condições de saúde 2.Doença crônica 3.Doenças cardiovasculares 4.Aterosclerose 5.Peso ao nascer 6.Crescimento e desenvolvimento 7.Efeitos tardios da exposição pré-natal 8.Epigênese genética 9.Ultrassonografia/métodos 10.Pulso arterial/métodos

USP/FM/DBD-210/13

Façamos da interrupção um caminho novo.
Da queda um passo de dança,
do medo uma escada,
do sonho uma ponte,
da procura um encontro!

Fernando Sabino

DEDICATÓRIA

Ao Otacilio, meu marido,

À Marina, Julio e Fernando, meus filhos,

Aos meus pais, Lauro [*in memoriam*] e Helena,

E aos meus irmãos José, Paulo, Antonio, Fátima,
Jorge e Leo.

AGRADECIMENTOS

À Profª Drª Sandra Josefina Ferraz Ellero Grisi pela possibilidade, orientação, paciência e presença em todos os momentos da pesquisa.

À Profª Drª Ana Maria de Ulhôa Escobar pelo grande incentivo, competência, afeto e importantes sugestões durante todo o trabalho.

À Profª Drª Alexandra Valéria Maria Brentani pelas importantes sugestões e apoio durante todo o trabalho.

Ao Prof. Dr. Luís Marcelo Inaco Cirino pelo incentivo e possibilidade de realização deste trabalho.

À Dra. Filumena Maria da Silva Gomes pela amizade, sabedoria, resiliência, e presença na parceria de tantos anos.

Aos Professores que colaboraram imensamente com suas valiosas sugestões durante minha qualificação: Profª. Dra. Isabela Judith Martins Benseñor, Prof. Dr. Alfredo Giglio, Profª Drª Ana Maria de Ulhôa Escobar.

A toda a equipe do Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica (CPC) do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, com agradecimento especial para a Profª. Dra. Isabela Judith Martins Benseñor e Prof. Paulo de A. Lotufo pela competência e colaboração.

A toda a equipe do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) pela disponibilidade e colaboração.

Ao Centro de Leitura de Velocidade da Onda de Pulso do ELSA-Brasil, com agradecimentos pela colaboração na emissão dos laudos dos exames executados no projeto.

Ao Centro de Leitura de Ultrassonografia do ELSA-Brasil, com agradecimentos pela colaboração na emissão dos laudos dos exames executados no estudo.

A equipe do Laboratório de Eletrocardiografia do Instituto do Coração (INCOR) da FMUSP que emitiu todos os laudos dos eletrocardiogramas executados no projeto.

A toda a equipe do Centro de Saúde Escola “Prof. Samuel B. Pessoa” pela ajuda e dedicação.

Aos colegas pediatras do Centro de Saúde Escola “Prof. Samuel B. Pessoa” pela ajuda recebida: Vera Regina Ciorlia D’Ávila, Sérgio Antonio Bastos Sarrubbo, Paulette Cherez Douek, Jaqueline Christiane Lanaro Sgroi, Viviane Mandarino Terra, Maria Aparecida Figueiredo Aranha e Luciana Harumi Miranda Omori.

As colegas do Centro de Referência/Instituto da Criança e Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pelo incentivo e empenho: Leide Macena Costa e Silva e Maria Eugenia Pesaro.

Ao Centro de Apoio à Pesquisa em História da FFLCH-USP pelo apoio prestado na pesquisa de prontuários microfilmados.

À bibliotecária Mariza Kasue Umetsu Yoshikawa pela ajuda incondicional em todos os momentos.

Aos usuários do Centro de Saúde Escola “Prof. Samuel B. Pessoa” que tão gentilmente acolheram a nossa solicitação de colaboração.

Aos Professores, Colegas, Funcionários e Alunos da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pela importância fundamental na minha formação acadêmica e pessoal ao longo de todos estes anos.

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

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas
Lista de Símbolos
Lista de Figuras
Lista de Quadros
Lista de Tabelas
Resumo
Summary
1 INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 1
1.1 Impacto da doença cardiovascular e da aterosclerose 2
1.2 As origens desenvolvimentistas da saúde e da doença 5
1.3 Avaliação da aterosclerose subclínica no adulto 14
1.3.1 Escore de Risco de Framingham 14
1.3.2 Ultrassonografia 15
1.3.3 Métodos gráficos 20
2 HIPÓTESE DO ESTUDO 24
3 OBJETIVOS 26
4 MÉTODOS 28
4.1 Tipo de estudo 29
4.2 Locais de estudo 29
4.3 População de estudo 30
4.4 Critérios de inclusão 30
4.5 Critérios de exclusão 31
4.6 Constituição dos grupos de estudo 31
4.7 Protocolo do estudo 35
4.7.1 Avaliação clínica e antropométrica 35
4.7.2 Métodos laboratoriais 38
4.7.3 Ultrassonografia 42
4.7.4 Métodos Gráficos 46
4.8 Variáveis do estudo 49
4.8.1 Variáveis independentes 49
4.8.2 Variáveis dependentes 49
4.9 Tratamento Estatístico dos Resultados 53
4.10 Aspectos éticos 54

5 RESULTADOS.....56
5.1 Caracterização de acordo com o peso ao nascer. 57
5.2 Caracterização de acordo com o ganho de peso no primeiro ano de vida.....67
6 DISCUSSÃO 74
7 CONCLUSÕES 90
8 ANEXOS.....95
ANEXO A: Consentimento Informado.....96
ANEXO B: Protocolo de Pesquisa.....98
9 REFERÊNCIAS 100
APÊNDICE
Aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa-CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHA	*American Heart Association*
AVC	Acidente vascular cerebral
Bpm	Batimentos cardíacos por minuto
BPN	Baixo peso ao nascer
CA	Cintura Abdominal
CD	Carótida direita
CDC	*Centers for Disease Control and Prevention*
CE	Carótida esquerda
CHS	*Cardiovascular Healthy Study*
CPC	Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica (CPC) do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo
CQ	Cintura de quadril
CR	Coeficiente de Regressão multivariada
CSE	Centro de Saúde-Escola “Prof. Samuel B. Pessoa”
CT	Colesterol Total
DCC	Doença Cardíaca Coronariana
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DCV	Doença Cardiovascular
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DOHaD	*Developmental Origins of Health and Disease*
ECG	Eletrocardiograma
ELSA	Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto
EMI	Espessura média-intima da carótida
EMI da (CE+CD)/2	Média aritmética das espessuras das média-intimas das carótidas esquerda e direita
EMI da CD	Espessura média-intima da carótida direita
EMI da CE	Espessura média-intima da carótida esquerda
ERF	Escore de risco de *Framingham*

FC	Frequência Cardíaca
FFLCH-USP	Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas da Universidade de São Paulo
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
G	Glicemia
GC	Glicocorticóides
HA	Hipertensão Arterial
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da FMUSP
HDL-colesterol	Lipoproteína de alta densidade
HPA	Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal
HU-USP	Hospital Universitário da Universidade de São Paulo
IAM	Infarto agudo do miocárdio
ICr-HCFMUSP	Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP
IMC	Índice de massa corpórea
LDL – c	Lipoproteína de baixa densidade
MEGA	Medida da espessura da gordura abdominal
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PIG	Pequeno para a idade gestacional
PN	Peso de nascimento
RCA	Relação cintura/altura
RCIU	Restrição de crescimento intrauterino
RCQ	Relação cintura/quadril
RNA	Ácido ribonucleico
RNAm	RNA mensageiro
SD	Desvio padrão
SNA	Sistema nervoso autônomo
SRA	Sistema renina angiotensina
ST-T	Segmento do eletrocardiograma
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TG	Triglicérides
USP	Universidade de São Paulo
VLDL-c	Lipoproteína de muito baixa densidade
VOP	Velocidade de onda de pulso (metros/segundo)
VOPpad	Pressão arterial diastólica no VOP
VOPpas	Pressão arterial sistólica no VOP
VOP-PMV	Velocidade de onda de pulso no segmento carótida-femoral

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
±	mais ou menos
≤	menor ou igual
≥	maior ou igual
↑	aumento
↓	diminuição
g	gramas
Kg	quilograma
Kg/m^2	quilograma por metro quadrado
m	metro
m/s	metros por segundo
mg/dL	miligrama por decilitro
ml	mililitro
mM	milimolar (10^{-3} moles por litro)
mm	milímetro
mm Hg	milímetro de mercúrio
n	número

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma da constituição dos grupos de estudo em relação ao peso de nascimento 32

Figura 2: Fluxograma da constituição dos grupos de estudo em relação ao ganho de peso no primeiro ano de vida, segundo o gênero. .. 33

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Sumário dos achados estatisticamente significantes do estudo..... 73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização dos aspectos sociodemográficos dos sujeitos do estudo 57

Tabela 2. Perfil antropométrico e medidas da pressão arterial dos sujeitos do estudo 58

Tabela 3. Perfil antropométrico e medidas de pressão arterial de acordo com o peso de nascimento 59

Tabela 4. Perfil metabólico e de risco cardiovascular dos sujeitos do estudo 60

Tabela 5. Perfil metabólico e de risco cardiovascular de acordo com o peso de nascimento 61

Tabela 6. Ultrassonografia: Medida da Gordura Abdominal e hepática dos sujeitos do estudo 62

Tabela 7. Ultrassonografia: Medida da Gordura Abdominal e hepática de acordo com o peso de nascimento 63

Tabela 8. Ultrassonografia: Medida da Espessura da Média-Íntima das carótidas dos sujeitos do estudo 64

Tabela 9. Ultrassonografia: Medida da Espessura da Média-Íntima das carótidas de acordo com o peso de nascimento 65

Tabela 10. Medida da Velocidade da Onda de Pulso e Eletrocardiograma dos sujeitos do estudo 66

Tabela 11. Medida da Velocidade da Onda de Pulso e Eletrocardiogramas de acordo com o peso de nascimento 67

Tabela 12. Perfil antropométrico e medidas de pressão arterial de acordo com o ganho de peso no primeiro ano de vida 68

Tabela 13. Perfil metabólico e de risco cardiovascular de acordo com o ganho de peso no primeiro ano de vida.....69

Tabela 14. Ultrassonografia: Medida da Gordura Abdominal e hepática de acordo com o ganho de peso no primeiro ano de vida 70

Tabela 15. Ultrassonografia: Medida da Espessura da Média-Íntima das carótidas de acordo com o ganho de peso no primeiro ano de vida 71

Tabela 16. Medida da Velocidade da Onda de Pulso e Eletrocardiogramas de acordo com o ganho de peso no primeiro ano de vida 72

RESUMO

Valente MH. *Estudo da relação entre peso de nascimento, crescimento e aterosclerose subclínica em adultos do Centro de Saúde-Escola "Prof. Samuel B. Pessoa" da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Brasil; 2013. 121p.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Condições adversas no ambiente pré-natal e primeiros anos de vida são independentemente associados com risco aumentado de doença cardiovascular. A hipótese aceita atualmente para essa associação é a de que agravos, principalmente nutricionais, ocorridos durante a gestação alteram a organização de órgãos e sistemas, que ao serem solicitados na vida adulta, teriam menor capacidade funcional. Com base nessa premissa, o trabalho tem o objetivo de estudar a relação entre o peso ao nascer, crescimento no primeiro ano de vida e fatores de risco para doença cardiovascular e aterosclerose subclínica em adultos do Centro de Saúde-Escola (CSE) "Prof. Samuel B. Pessoa" da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. **MÉTODOS:** Em 2009, 88 adultos jovens com idade entre 20-31 anos, seguidos desde o início da vida no CSE, foram submetidos ao diagnóstico de aterosclerose subclínica. Informações relacionadas às características sociodemográficas, dados antropométricos, medidas da pressão arterial, perfil metabólico, e avaliação da aterosclerose subclínica pela ultrassonografia e métodos gráficos foram obtidas dos adultos, e estudadas de acordo com 2 pontos de corte em relação ao peso de nascimento (< 2.500 gramas; e, > 3.500 gramas) e ganho de peso no primeiro ano de vida. Os pesos foram obtidos dos registros de prontuários. Os achados atuais dos adultos foram analisados em relação às condições de nascimento e ao ganho de peso no primeiro ano de vida. Para realização das análises estatísticas foram realizadas regressões multivariadas. **RESULTADOS:** Baixo peso ao nascer, menor de 2.500 gramas (g) foi negativamente correlacionado com a relação cintura-quadril (RCQ) elevada, segundo coeficiente de regressão (CR) igual a -0,323, IC 95% [-0,571, -0,075] p<0,05, níveis de pressão arterial diastólica (CR=-4,744, IC 95% [-9,017,-0,470] p<0,05), HDL-colesterol reduzido (CR=-0,272, IC 95% [-0,516, -0,029] p<0,05), e frequência da espessura da média-íntima (EMI) média da carótida esquerda (CE) acima do p75 (CR=-0,242, IC 95% [-0,476,-0,008] p<0,05). Peso ao nascer maior do que 3.500 g foi positivamente associado com IMC (CR=2,832, IC 95% [0,433, 5,233] p<0,05), IMC ≥ 25,0 kg/m^2, (CR=0,317, IC 95% [0,782, 0,557] p<0.05), cintura abdominal elevada (CR=0,284, IC 95% [0,054, 0,513] p<0,05), RCQ elevada (CR=0,280, IC 95% [0,054, 0,505] p<0,05), glicemia de jejum (CR=3,808, IC 95% [0,558, 7,058] p<0,05), MEGA mínima (CR=4,354, IC 95% [0,821, 7,888] p<0,05), MEGA máxima (CR=7,095, IC 95% [0,608, 13,583] p<0,05), tamanho do lobo direito do fígado (CR=6,896, IC 95% [1,946, 11,847] p<0,01), e com a frequência do lobo direito do fígado acima do p75 (CR=0,361, IC 95% [0,169, 0,552] p<0,01). Ganho de peso no primeiro ano de vida menor que: a diferença entre o peso com 12 meses de

idade e o peso de nascimento no p50 das curvas da Organização Mundial da Saúde, foi considerado inadequado, sendo negativamente correlacionado com EMI média da CE (CR=-0,046, IC 95% [-0,086, -0,006] p<0,05), frequência da EMI média da CE acima do p75 (CR=-0,253, IC 95% [-0,487, -0,018] p<0,05), EMI da (CE+CD)/2, com CR=-0,038, IC 95% [-0,073, -0,002] p<0,05, e com a frequência da EMI (CE+CD)/2 acima do p75 (CR=-0,241, IC 95% [-0,442, -0,041] p<0,05). **CONCLUSÕES**: Adultos com pesos de nascimento menores do que 2.500 g. e maiores do que 3.500 g. e com ganho de peso insuficiente no primeiro ano de vida apresentaram diferentes fenótipos metabólicos, mas todos relacionados com fatores de risco aumentados para doença cardiovascular e aterosclerose subclínica, quando comparados com aqueles que nasceram com peso adequado e com ganho de peso suficiente no primeiro ano de vida.

Descritores: 1.Condições de saúde 2.Doença crônica 3.Doenças cardiovasculares 4.Aterosclerose 5.Peso ao nascer 6.Crescimento e desenvolvimento 7.Efeitos tardios da exposição pré-natal 8.Epigênese genética 9.Ultrassonografia/métodos 10.Pulso arterial/métodos

SUMMARY

Valente MH. Study on the relationship between birth weight, growth, and subclinical atherosclerosis in adults at *"Prof. Samuel B. Pessoa"* Health Center-School from the Medical School of the University of São Paulo [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Brasil; 2013. 121p

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Adverse conditions in the prenatal environment and in the first years of life are independently associated with increased risk for cardiovascular disease. The currently accepted hypothesis for this association is the one that states that alterations occurred during pregnancy, mainly nutritional ones, affect the organization of organs and systems that would have a lower functional capacity when needed during adult life. This paper aims to study the relationship between weight at birth, growth in the first year of life and risk factors for cardiovascular disease and subclinical atherosclerosis subclinical atherosclerosis in adults of the "Prof. Samuel B. Pessoa" Health Center-School (CSE) from the Medical School of the University of São Paulo. **METHODS:** In the year of 2009, 88 young adults aged between 20 and 31, followed since the beginning of their lives in the CSE, were submitted to the diagnosis of subclinical atherosclerosis. Their sociodemographic qualities, anthropometric data, blood pressure measurements, metabolic profile, evaluation of subclinical atherosclerosis by ultrasound and graphical methods were collected. These pieces of information were later studied according to their birth weight (< 2,500 grams and > 3,500 grams) and to the gain of weight during their first year of life. Weights were obtained from the registrations of their medical records. The current findings in the adults were analysed in relation to their conditions of birth and weight gain in the first year of life. Multivariate regressions were performed in order to obtain the statistical analyses. **RESULTS:** Low birth weight, less than 2,500 grams (g) was negatively correlated with higher waist-to-hip ratio (WHR), according to regression coefficient (RC) equal to -0.323, 95% CI [-0.571, -0.075] p<0.05, diastolic blood pressure (RC=-4.744, 95% CI [-9.017, -0.470] p<0.05), reduced HDL cholesterol (RC=-0.272, 95% CI [-0.516, - 0.029] p <0.05), and the frequency of the intima-media thickness (IMT) of the left carotid artery average above 75th p (RC=-0.242 95% CI [-0.476, -0.008] p<0.05). Birth weight greater than 3,500g was positively associated with BMI (RC=2.832, 95% CI [0.433, 5.233] p<0.05), BMI ≥ 25.0 kg/m2, (RC=0.317, 95% CI [0.782, 0.557] p<0.05), waist circumference elevated (RC=0.284, 95% CI [0.054, 0.513] p<0.05), WHR elevated (RC=0.280, 95% CI [0.054, 0.505] p<0.05), fasting glucose (RC=3.809, 95% CI [0.559, 7.058] p<0.05), minimum subcutaneous adipose tissue (SAT) with RC=4.354, 95% CI [0.821, 7.888] p<0.05), maximum SAT (RC=7.095, 95% CI [0.608, 13.583] p<0.05), size right lobe of the liver (RC=6.896, 95% CI [1.946, 11.847] p<0.01), and the frequency of the right lobe of the liver above the 75th percentile (RC=0.361, 95% CI [0.169, 0.552] p<0.01). Weight gain in the first year of life was considered inadequate when it was lower than the difference between the weight at 12 months of age and

birth weight at the 50th percentile curves of the World Health Organization (WHO), and negatively correlated with media IMT of left carotid (RC=-0.046, 95% CI [-0.086, -0.006] p<0.05, frequency of media IMT of left carotid above the 75th percentile (RC=-0.253, 95% CI [-0.487, -0.018] p<0.05), media IMT(left carotid + right carotid)/2 com RC=-0.038, 95% CI [-0.073, -0.002] p<0.05, and the frequency of the media IMT (left carotid + right carotid)/2 above the 75th percentile (RC=-0.241, 95% CI [-0.442,-0.041] p<0.05). **CONCLUSIONS:** Adults with weight at birth lower than 2,500 g and higher than 3,500 g and with insufficient weight gain in the first year of life have showed different metabolic phenotypes, but all related to increased risk factors for cardiovascular disease and subclinical atherosclerosis when compared to those who were born with appropriate weight and who have gained enough weight during the first year of life.

Descriptors: 1.Health status 2.Chronic disease 3.Cardiovascular diseases 4.Atherosclerosis 5.Birth weight 6.Growth and Development 7.Prenatal exposure delayed effects 8.Epigenesis, Genetic 9.Ultrasonography/methods 10.Pulse/methods

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 Impacto da doença cardiovascular e da aterosclerose

Ao longo dos últimos dois séculos, a revolução industrial, o desenvolvimento tecnológico e as rápidas transformações econômicas e sociais modificaram o modo de viver de sujeitos e coletividades, com repercussões importantes no binômio saúde-doença[1]. Os processos de industrialização e urbanização mudaram os hábitos e o perfil das causas de adoecimento e mortes no mundo, e trouxeram consigo a epidemia atual de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como a cardiovascular secundária à aterosclerose, substituindo as causas infectocontagiosas[1].

Na atualidade, a doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de mortalidade e incapacidade no Brasil e no mundo. Estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2005 mostram que aproximadamente 17,5 milhões de indivíduos morreram vitimas da DCV, o que corresponde a 30% da mortalidade total do mundo, com 80% das mortes por esta causa ocorrendo nos países de média e baixa renda[2].

Mesmo no cenário mais otimista, calcula-se que a DCV deverá persistir como o problema de saúde mais importante e a primeira causa de óbito nas próximas duas décadas[2].

No Brasil, as rápidas transformações sociais e econômicas a partir da década de 1970 determinaram notáveis mudanças demográficas e nas

causas de morte no país[3, 4]. Em 2009, as DCNT representaram 72,4% das causas de óbito, com 80,7% causadas pelas doenças cardiovasculares, câncer, doença respiratória e diabetes[3, 4].

Atualmente, a doença cardiovascular (DCV), secundária à aterosclerose, é a primeira causa de morte no país, contribuindo para 31,3% dos óbitos, com o agravante de atingir estratos populacionais mais jovens, de modo mais intenso do que nos países desenvolvidos[3, 4].

Aterosclerose é uma doença inflamatória, progressiva, crônica do leito vascular, em resposta à dislipidemia e estresse endotelial, envolvendo o recrutamento de leucócitos e a ativação de células vasculares[5]. Permanece longa fase assintomática como aterosclerose subclínica, que algumas vezes se apresenta como evento clínico da DCV[5].

Até há 30 anos, a aterosclerose era entendida como uma doença de armazenamento lipídico na parede dos vasos sanguíneos, que evoluía e acabava por restringir o fornecimento de sangue para os tecidos, resultando em evento cardiovascular como o infarto agudo do miocárdio (IAM) ou o acidente vascular cerebral (AVC)[6]. Nas últimas décadas, este conceito tradicional sobre a aterosclerose foi substituído pelo entendimento de que a inflamação desempenha papel fundamental em cada etapa do processo[6].

Embora considerada anteriormente como consequência inevitável do envelhecimento, a aterogenese começa muito cedo na vida com a agressão vascular persistente, clinicamente silenciosa por anos e mesmo décadas[6].

Estudos realizados em crianças e adolescentes revelaram a presença de estrias gordurosas, precursoras das placas ateroscleróticas, na aorta e nas coronárias durante a adolescência[7-13].

No estudo *The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY)*, em cerca de 1530 necropsias em indivíduos jovens entre 15 e 19 anos de idade havia lesões ateroscleróticas em metade das coronárias e em todas as aortas[10].

Nas autópsias do estudo de Bogalusa de indivíduos jovens, entre 7 e 24 anos, mortos por causas externas, visualizaram-se lesões de aterosclerose com estrias gordurosas e placas fibrosas tanto na artéria coronariana quanto na aorta[13-15].

É bem estabelecido que a doença cardiovascular e o diabetes tipo 2 sejam doenças relacionadas com o estilo de vida, onde hábitos relacionados com a dieta aterogênica, falta de atividade física, lazer sedentário levam ao excesso de peso, hipertensão, dislipidemia, e outros problemas metabólicos, com citocinas pró-inflamatórias elevadas, se estabelecendo como fatores de risco para estas doenças. Entretanto todo o estado da arte mostra que o estilo de vida adulta com seus fatores de risco não é a história toda, com observações recentes mostrando que pessoas que desenvolvem a doença coronária cardíaca crescem de forma diferente das outras pessoas durante a vida fetal e a infância[16].

1.2 As origens desenvolvimentistas da saúde e da doença

Antes da hipótese sobre as origens desenvolvimentistas da saúde e da doença ser articulada, a associação entre eventos precoces e a doença cardiovascular mais tarde na vida havia sido proposta em mais de uma ocasião.

Em 1934, Kermack et al.[17] demonstraram queda das taxas de mortalidade no Reino Unido e na Suécia entre 1751 e 1930, como resultado de melhores condições de vida na infância.

Subsequentemente, em 1977, Forsdahl na Noruega observou a correlação geográfica entre a mortalidade por doença cardíaca coronária (DCC) e as taxas de mortalidade infantil 70 anos antes, sugerindo que a pobreza na infância poderia causar danos permanentes, talvez por deficiência nutricional, com aumento da vulnerabilidade para doença ao longo da vida adulta[18].

Em 1985, no Reino Unido, Wadsworth et al.[19] notificou que a pressão arterial de adultos era inversamente proporcional ao peso de nascimento em homens e mulheres.

Mais tarde, David Barker associou pela primeira vez as condições adversas no ambiente pré-natal, com o risco de doença cardiovascular em adultos. Ele observou que a mortalidade por doença cardíaca isquêmica entre os anos 1970 e 1980 na população do Reino Unido se relacionava com as taxas de mortalidade neonatal nos anos de 1910 e 1920, com índices maiores de mortalidade naqueles indivíduos nascidos com pesos menores em relação aos nascidos mais pesados[20].

Estudos realizados em Hertfordshire no Reino Unido (UK) observaram que indivíduos com menores pesos ao nascer e com um ano de idade tinham maior risco para DCV e AVC, reafirmando a hipótese das origens desenvolvimentistas da saúde e da doença, que propõe que perturbações no ambiente intrauterino e nos primeiros anos de vida aumentam o risco de alterações permanentes da homeostase, com maior risco de doença metabólica e cardiovascular na vida adulta[21].

Posteriormente, estudo populacional realizado com mais de 100.000 indivíduos reafirmou esta relação, ao mostrar que sintomas de doença coronariana e acidente vascular cerebral aumentavam com a diminuição do peso ao nascer[22].

Baseado nestas observações foi postulado que a restrição do crescimento fetal intrauterino (RCIU) se vinculava à presença da DCV e seus fatores de risco na vida adulta[21].

Seguiu-se então, uma série mundial de estudos epidemiológicos que estendeu, as observações iniciais sobre a associação entre crescimento pré- e pós-natal e doença cardiovascular, para incluir relações entre padrões de crescimento iniciais e risco aumentado de hipertensão, tolerância prejudicada à glicose, diabetes do tipo 2, resistência à insulina e obesidade na vida adulta[23-25].

Revisão sistemática atual de 1141 estudos de base populacional em países de média ou baixa renda examinou a associação entre eventos ocorridos no início da vida do indivíduo e as condições de saúde na vida

adulta[26]. A revisão resultante revelou fortes associações entre a exposição infantil precoce, no útero, independentemente de outras condições iniciais de vida e do adulto e a doença cardíaca e o diabetes no adulto; a má nutrição durante a infância e problemas cognitivos e diabetes no adulto; saúde precária na infância e presença de incapacidade e doenças crônicas na vida adulta; pobreza na infância e incapacidade e mortalidade, nos adultos, e sobrevivência e funcionalidade/desabilidade dos pais durante a infância e funções cognitivas do adulto[26].

Assim, de grande importância para a Pediatria atual, é o reconhecimento do papel da DCV na carga de doenças onde a hipótese de Barker suporta o conceito de que embora esses distúrbios se apresentem, como um problema clínico do adulto, o processo patológico se estabelece precocemente na vida, com raízes no período pré-natal e na infância[20].

As "origens desenvolvimentistas da saúde e da doença" (DOHaD) referem-se a um conceito onde a exposição a condições ambientais adversas vividas precocemente pelo indivíduo, na gestação e primeiros anos de vida, relacionadas com a nutrição materna, composição corporal e níveis de hormônio de estresse teriam a capacidade de programar o fenótipo do indivíduo, influenciando a susceptibilidade às doenças crônicas do adulto como as DCV, com recém-nascidos restritos trazendo consigo o risco mais elevado de doença crônica na idade adulta, especialmente naquelas crianças que após o nascimento, recuperaram o peso, rapidamente[21, 27, 28].

Tal programação metabólica é entendida inicialmente como mecanismos desenvolvidos pelo feto, que diante da ameaça à sobrevivência

faz adaptações para limitar seu crescimento, priorizar o desenvolvimento de tecidos e órgãos essenciais, e acelerar a maturação dos mesmos, como forma de sobrevivência frente à exposição ao ambiente nutricional subótimo[29, 30]. Assim, reduz o fornecimento de sangue para a parte inferior do corpo e membros para assegurar o fluxo de sangue cerebral, com sacrifício do tecido muscular e do desenvolvimento do fígado, pâncreas e rins, evidenciados pela antropometria do recém-nascido restrito[29, 30].

Ambientes intrauterinos adversos determinariam caminhos principais relacionados com a programação fetal diante de estressores como a desnutrição fetal, exposição excessiva aos glicocorticoides, alterações no sistema renina-angiotensina, insuficiência placentária e hipóxia com efeitos sobre o feto, e relacionados com a maior suscetibilidade do indivíduo à doença mais tarde na vida[31, 32].

Na restrição do crescimento fetal haveria uma reprogramação das funções metabólicas durante a vida embrionária e fetal, com novo equilíbrio (*set point*) das respostas fisiológicas e metabólicas que se estenderiam durante toda a vida do indivíduo, com implicações nos padrões de proliferação celular, diferenciação de tecidos específicos e, portanto, de sistemas orgânicos, que resultariam em eventos mórbidos manifestos na vida adulta[30, 31].

Diante da programação metabólica, o feto desenvolve o “fenótipo poupador" ou “*thrifty phenotype hypothesis”* de Hales, que considera que o organismo exposto a alguma situação de restrição intrauterina, se reorganiza

e altera sua programação metabólica, no sentido de poupar energia para favorecer órgãos essenciais e se adaptar ao ambiente estressor[33].

Para o organismo com RCIU, a sobrevivência após o nascimento em ambiente diferente daquele vivido intrautero, onde ocorreu a programação, evidencia a “incapacidade metabólica” do indivíduo para lidar com a abundância de nutrientes, onde indivíduos restritos intraútero, que ganham peso rapidamente após o nascimento apresentam maior risco de DCV[31].

O aumento da incidência de muitas das principais doenças e disfunções crônicas não transmissíveis nos últimos 40 anos traz o foco científico para o desequilíbrio nutricional ou exposição às substâncias químicas ambientais, com consequências para as interações gene-ambiente, por se tratar de um período muito curto para essas afecções serem atribuídas às alterações genéticas[34, 35].

Esta capacidade é baseada em caminhos moleculares que levam ao controle da expressão do gene e à indução de fenótipos específicos na ausência de modificações na sequência do ácido desoxirribonucleico (DNA)[34, 35]. Embora o nosso código genético seja relativamente estático ao longo de nossas vidas, nosso código epigenético pode mudar drasticamente durante o desenvolvimento, sob a ação ambiental, para iniciar a expressão diferencial de genes entre tecidos em desenvolvimento. Tais caminhos, enquanto código epigenético, incluem modificações químicas como a metilação do DNA, modificação da covalência das histonas e a expressão do RNA não-codificante[34, 35].

Processos epigenéticos que incluem a metilação do DNA, histonas e modificações do RNA mensageiro (RNAm) são essenciais na determinação de quando e onde os genes específicos são expressos[35]. Existem evidências crescentes de que o epigenoma é suscetível a uma variedade de estímulos ambientais, como a nutrição, durante janelas críticas do desenvolvimento[35].

Tanto o desequilíbrio nutricional como a exposição aos ambientes químicos tóxicos através de hormônios, citocinas e componentes nutricionais podem ativar diretamente os receptores que estimulam a expressão do gene, como também ativar ou inibir as enzimas e vias que são responsáveis pela metilação do DNA, remodelação da cromatina e dos ácidos ribonucleicos (RNA) não codificantes, que em última análise controlam a expressão do gene com modificações que persistem através de mitose[35].

Vicissitudes e carências intrauterinas funcionariam como uma pré-figuração metabólica do viver após o nascimento, com os estressores programando órgãos, e padrões de desenvolvimento cardíaco, determinando alterações na fisiologia da prole e se associando com a vulnerabilidade para a doença cardíaca na vida adulta[20, 21, 31, 36].

O crescimento e desenvolvimento fetal consequente à nutrição fetal é o resultado de uma cascata complexa de processos, influenciada pelo ambiente materno, e pela dieta, estado de saúde e nutricional, metabolismo e estado cardiovascular materno[37]. Em especial, a nutrição fetal é afetada pela capacidade da mãe para prover sangue oxigenado para a circulação uterina, qualidade da placentação e função de transferência da placenta, e pela capacidade do feto para obter nutrientes a partir da placenta, incorporando-os aos tecidos fetais[37].

A associação de dados epidemiológicos que relaciona baixo peso ao nascer, desproporção peso/altura ao nascer e restrição do crescimento no lactente com doença cardíaca coronariana (DCC), acidente vascular cerebral (AVC), *diabetes mellitus* tipo 2, obesidade e síndrome metabólica na vida adulta pode ser relatada em muitos[22-26, 38, 39], mas não em todos os estudos[40].

O peso ao nascer tem sido a variável que nos permite inferir, retrospectivamente, sobre a sequência de efeitos adversos no ambiente uterino às quais o feto esteve exposto[37]. Assim, a restrição do crescimento intrauterino, geralmente, mas nem sempre refletida no peso ao nascer, determinaria alterações teciduais e de desenvolvimento de órgãos, não percebidas ao nascimento, mas que fazem com que o organismo restrito cresça de modo diferente daquele que não sofreu agravo, onde estariam inscritos os caminhos para a DCV na vida adulta, quatro ou cinco décadas mais tarde[41].

O peso ao nascer seria, portanto, somente o resultado final das alterações nas estruturas do corpo, fisiologia e metabolismo que foram programadas na vida intrautero do indivíduo[42], com Barker propondo, em 1993, que a síndrome metabólica do indivíduo adulto poderia ser inclusive chamada de síndrome do “bebê pequeno”[43].

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o baixo peso ao nascer (BPN), enquanto marcador da restrição intrauterina descreve o recém-nascido com peso de nascimento inferior a 2.500 gramas, sendo a definição de pequeno para a idade gestacional (PIG) mais abrangente, por considerar o peso e a altura de nascimento, de acordo com o gênero e a idade gestacional[44].

Assim, a criança que ao nascer se encontra abaixo de menos dois desvios padrões para o gênero e idade gestacional deve ser considerada como PIG, classificação que permite identificar facilmente os recém-nascidos comprometidos por algum grau de sofrimento fetal ou de estresse intrauterino[44].

Da mesma forma que a RCIU obriga o feto a reestruturar o maquinário metabólico, a exposição à nutrição materna excessiva, secundária à epidemia atual de diabetes e obesidade, pode se associar com aumento paralelo de nascimentos macrossômicos, com estudos recentes demonstrando fortes associações entre a adiposidade neonatal e distúrbios metabólicos na vida adulta[45-47]. A exposição fetal ao excesso de nutrientes tem efeito profundo sobre as interações metabólicas e hormonais materno-placentária-fetal, podendo se relacionar com hiperglicemia e hiperinsulinemia fetais[48]. A hiperinsulinemia tem propriedades anabólicas que conduzem ao aumento do peso ao nascer, resistência à insulina e subsequente proliferação de células adiposas, dando início ao aumento do risco de ganhar peso excessivo quando da exposição a ambiente obesogênico[48].

Revisão sistemática e meta-análise recente sobre a importância do peso ao nascer e a mortalidade na vida adulta evidencia associação inversa, mas moderada do peso ao nascer com a mortalidade por todas as causas relacionadas com as DCNT dos adultos, com forte associação inversa com a mortalidade cardiovascular[49]. A revisão mostra também que peso alto ao nascer pode prever o aumento do risco de obesidade e de alguns tipos de câncer na vida adulta[49].

Em relação ao crescimento infantil, estudos mostram que adultos com evento coronariano tinham sido pequenos ao nascimento, emagrecidos aos dois anos de idade, e que haviam ganho peso rapidamente no peíodo posterior[50,51]. Neste caso, o risco de eventos coronarianos foi mais fortemente relacionado com o ritmo de ganho de IMC na infância do que com o IMC alcançado em qualquer idade particular[52, 53].

Segundo Barker, o índice de óbito dos indivíduos cujo peso com 1 ano de idade foi de 8,2 kg ou menos foi três vezes maior dos que os com peso de 12,3 kg; a combinação de baixo peso ao nascer e com um ano de idade levaram aos maiores índices de mortalidade por doença cardíaca isquêmica[50, 52, 53].

Assim, o efeito do baixo peso ao nascer é aumentado com o crescimento lento nos dois primeiros anos de vida, e seguido de um rápido ganho de peso na infância; sendo que a doença cardíaca coronariana pode se originar de dois fenômenos biológicos diferentes: plasticidade do desenvolvimento e a sobrecarga metabólica devido ao crescimento compensatório[52].

O *catch up* do crescimento na infância, nos primeiros anos de vida, apesar de extensamente utilizado, merece maior precisão, no sentido do detalhamento sobre qual tipo seria desejável para cada criança; em peso, massa magra, até por que meninos com alta velocidade de ganho de peso nos primeiros anos de vida apresentam maiores taxas de hipertensão arterial na vida adulta[52, 53].

1.3 Avaliação da aterosclerose subclínica no adulto

A presença da aterosclerose subclínica pode ser identificada por vários métodos. Técnicas não invasivas possibilitam a avaliação da aterosclerose subclínica nas pessoas jovens, permitindo selecionar indivíduos com base nos seus perfis de fatores de risco, imagens de artérias e lesões vasculares, e na distensibilidade e rigidez vascular, como forma de identificar precocemente a lesão aterosclerótica.

1.3.1 Escore de Risco de Framingham

Esse escore foi desenvolvido nos Estados Unidos, com base num grande estudo populacional, denominado de *Framingham Heart Study*, na cidade de *Framingham, Massachusetts*, patrocinado pelo *National Heart Institute*, iniciado em 1948, quando pouco se conhecia sobre os fatores de risco cardiovascular[54, 55].

Os resultados permitiram a identificação dos principais fatores de risco cardiovasculares extensamente conhecidos na atualidade como tabagismo, obesidade, hipertensão arterial, diabetes melito tipo 2, dislipidemia, aumento da cintura abdominal, vida sedentária e pouca exposição às atividades físicas[54, 55].

O Escore de Risco de *Framingham* (ERF) é um método validado que mede o risco de uma pessoa apresentar angina, infarto agudo do miocárdio

ou morrer de doença cardíaca nos 10 anos consecutivos à avaliação do risco[54, 55].

Os parâmetros utilizados para o cálculo do risco cardiovascular global foram os fatores de risco clássicos: a idade, colesterol total, *o high-density lipoprotein* (HDL) colesterol, a pressão arterial sistólica, e ainda a presença, ou não, de diabetes e tabagismo. Inicialmente, de acordo com a pontuação obtida pelo indivíduo, se deve consultar uma tabela que permite o cálculo do risco, considerado baixo quando o escore é inferior a 10%, intermediário quando se encontra entre 10 e 20%, e alto quando é superior a 20%[54, 55].

1.3.2 Ultrassonografia

a. Medida da gordura abdominal

Mais que uma simples associação, recentemente, se acredita que o acumulo abdominal de gordura, se relacione com doenças crônicas como a DCV e o diabetes[56]. A gordura acumulada nesta região produz um estado pró-inflamatório crônico que contribui para o desenvolvimento da hipertensão arterial, diabetes e aterosclerose[56].

Estudos recentes indicam que o tecido adiposo abdominal pode contribuir de forma diferenciada para as consequências metabólicas, por se estabelecer como órgão endócrino, que secreta adipocinas e outras substâncias vasoativas, que influenciam as vias metabólicas[57].

Assim, para qualquer quantidade determinada de gordura corporal total, indivíduos com excesso seletivo de tecido adiposo abdominal estão sob risco substancialmente maior de ter resistência à insulina com elevação do risco cardiovascular[56-58].

Nas últimas décadas, a ultrassonografia de abdômen tem sido usada na caracterização do perfil de distribuição da gordura abdominal, por se tratar de método útil, acessível, isento de radiação e de baixo custo[58], com ótima correlação na quantificação da gordura visceral[58].

b. Avaliação hepática

A localização anatômica do excesso de gordura corporal tem impacto sobre a morbidade associada ao risco cardiometabólico, com o tecido adiposo visceral sendo considerado como mais patogênico do que o tecido adiposo subcutâneo[59].

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), doença hepática mais comum na atualidade, afeta até um terço da população mundial e pode conferir aumento do risco cardiometabólico, com consequentes resultados cardiovasculares adversos, independentes dos tradicionais fatores de risco cardiovasculares e síndrome metabólica[59, 60].

Caracteriza-se quase universalmente pela resistência à insulina e é fortemente associada com diabetes tipo 2 e obesidade[59, 60].

A DHGNA se associa a um estado permanente de inflamação crônica, do que resultam vários processos fisiopatológicos deletérios, incluindo

prejuízo do metabolismo da glicose, ácidos graxos e lipoproteínas, aumento do estresse oxidativo, desarranjo do perfil de adipocinas, hipercoagulabilidade, disfunção endotelial, e progressão acelerada da aterosclerose[59, 60].

Todas essas alterações determinam um fenótipo cardiometabólico disfuncional, com a mortalidade pela DCV sendo a principal causa de morte prematura na DHGNA[59, 60].

O excesso de gordura no tecido visceral abdominal é mais fortemente associado a fatores de risco de doença coronariana cardíaca (DCC) do que o índice de massa corporal (IMC) ou a circunferência da cintura[59, 60].

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) pode ser avaliada através da ultrassonografia do fígado, com a detecção qualitativa do aumento da ecogenicidade, e do aumento do diâmetro anteroposterior do lobo direito[59, 60].

c. Medida da espessura média-intima da artéria carótida

Dentre as técnicas não-invasivas, a quantificação das alterações subclínicas progressivas da parede arterial que precedem os eventos cardiovasculares clínicos, através da espessura da média-íntima (EMI) carotídea pela ultrassonografia é um método seguro, sem exposição à radiação e de baixo custo que permite a avaliação da aterosclerose.

A medida da EMI das artérias realizada desde 1986 é considerada como um bom método para avaliar alterações consequentes à aterosclerose, pela boa correlação entre o ultrassom e os achados histológicos característicos de lesão aterosclerótica na aorta[61].

Rapidamente, as carótidas se tornaram as artérias de escolha para se medir a EMI, pela importância, localização, pouca mobilidade e relação entre seus achados e aqueles encontrados nas coronárias[62].

Diversas diretrizes apontam que a medida da espessura média-íntima (EMI) carotídea pela ultrassonografia da artéria carótida é método simples, não invasivo, seguro, relativamente barato, quantitativo das propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias, com boa reprodutibilidade inter e intra-observador, adaptado tanto para utilização individual como para estudos populacionais, com capacidade demonstrada para descrever a estrutura da parede arterial[63, 64].

O limite preciso do que se considera normal para a EMI carotídea ainda é controverso, com alguns estudos discutindo que valores inferiores a 0,8 milímetros (mm) não estariam associados a complicações cardiovasculares[65].

Porém, a EMI pode variar com a idade e o sexo. Estudo finlandês com 1.257 homens com idades de 42, 48, 54 e 60 anos, mostrou valores de EMI carotídea média de 0,73 ± 0,26 mm; 0,84 ± 0,33 mm; 0,98 ± 0,38 mm; e de 1,15 ± 0,49 mm, respectivamente[66].

Estudo com indivíduos com média de idade de 52,6 ± 0,7 anos observou valores de EMI de 0,77 ± 0,11 mm nos homens e 0,71 ± 0,17 mm nas mulheres[65].

A progressão da EMI carotídea ocorre muito lentamente, numa velocidade de 0,01 a 0,03 mm/ano[67], com todos os fatores de risco para DCV envolvidos no aumento e progressão da EMI, com a ultrassonografia podendo investigar o envelhecimento normal e a aterosclerose pré-clínica[66].

Idade, tabagismo, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes melito foram consideradas como fatores importantes na progressão da EMI[65].

Assim, o aumento da EMI é um fenótipo intermediário da aterosclerose precoce podendo ser considerado como marcador da carga de doença utilizado na fase subclínica da doença, com capacidade para discriminar indivíduos em risco para o desenvolvimento da DCV, monitorizar a progressão da doença, e registrar os efeitos do tratamento[63, 64].

Pela necessidade de padronização diante da heterogeneidade entre os protocolos, em 2006, o “Consenso de *Mannheim*” padronizou e recomendou para que a EMI devesse ser avaliada segundo um padrão de “dupla linha”, formado por duas linhas paralelas, a partir da borda luminal da artéria que termina no limite entre as camadas média e adventícia, em imagem longitudinal[64, 68]. Adultos saudáveis de meia idade mostram valores de EMI entre 0,60-0,70 milímetros (mm), com medidas maiores de 1,0 a 1,5 milímetros considerados anormais[64, 68]. No entanto, nos indivíduos mais jovens, valores da EMI maiores de 1,00 mm seriam considerados anormais[64, 68]. A placa de aterosclerose foi definida como uma estrutura focal que invade o lúmen arterial em pelo menos 0,5 mm ou 50% dos valores de EMI ao redor, ou que demonstre um espessamento maior do que 1,5 milímitros (mm)[64, 68].

Os valores da EMI podem ser expressos como valores médios, que ser refere à média de todas as medições executadas[63, 64], valores mínimos e máximos. Valor máximo da EMI é o maior valor obtido a partir de todas as medidas elementares. Os valores médios da EMI são menos suscetíveis às

discrepâncias, enquanto a EMI máximo pode refletir estágios mais avançados com espessamento focal ou formação de placas[63, 64].

Estudos epidemiológicos como o *Atherosclerotic Risk in Communities* (ARIC)[69], *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA)[70], *Cardiovascular Healthy Study* (CHS)[71] associaram o aumento da EMI e a elevação do risco para eventos cardiovasculares em adultos sem história de DCV.

1.3.3 Métodos gráficos

a. Velocidade de Onda de Pulso

Propriedades mecânicas das grandes artérias são determinantes importantes da fisiologia circulatória na saúde e na doença, onde a elasticidade das mesmas contribui para a absorção de energia durante a sístole, reduzindo o trabalho cardíaco durante a ejeção cardíaca[72, 73].

A rigidez arterial, com diminuição da complacência ou elasticidade das grandes artérias pela perda e desorganização das fibras elásticas na parede vascular, pode ser devida ao envelhecimento ou presença de doenças como a aterosclerose, diabetes melito e doença renal crônica[72, 73].

Mudanças das propriedades mecânicas das grandes artérias, como o enrijecimento da aorta, determina aumento da pressão arterial sistólica (PAS), e diminuição da pressão arterial diastólica (PAD), levando ao aumento da pós-carga ventricular e alteração da perfusão das coronárias cardíacas. Ou seja, o enrijecimento arterial determina a redução na capacidade

de tamponamento, e aumento concomitante na pressão de pulso, com tais efeitos capazes de promover a DCV.

A partir dos diferentes métodos para avaliar a rigidez arterial, a VOP surgiu como o padrão ouro pela relativa facilidade de determinação, confiabilidade, e, principalmente pelo grande corpo de evidências demonstrando a sua associação com a incidência de DCV em várias populações, independentemente dos fatores de risco tradicionais[73, 74].

A VOP é definida como a velocidade de deslocamento da onda de pressão no segmento arterial. Refere-se à técnica não invasiva que analisa a rigidez vascular e a aterosclerose, a partir da velocidade da onda da pressão arterial entre dois pontos do sistema arterial.

Entre os marcadores de doença arterial, a rigidez arterial mostrou ser o parâmetro importante para a avaliação do risco da DCV. Blacher et al. demonstrou que a VOP se associa à presença e extensão do processo aterosclerótico[75]. Recentemente, revisão de Vlachopoulos et al.[76] mostrou que que o aumento de 1 metro por segundo (m/s) na VOP correspondia ao incremento de 15% no risco cardiovascular.

O conceito da VOP foi formalizado através de modelo matemático, como um índice da distensibilidade arterial, calculado a partir de medições do tempo de trânsito do pulso e da distância percorrida pelo impulso entre dois locais de gravação.

Valores elevados da VOP refletem a rigidez arterial e mostram excelente correlação com a redução nos valores do fluxo da artéria

considerada, sendo aconselhado na prática clínica para a avaliação da aterosclerose subclínica, com o enrijecimento arterial intensificado por diversas condições clínicas relacionadas com a DCV, como hipertensão arterial, diabetes melito, e aterosclerose.

Em 2007, o valor de corte proposto para a VOP, no manejo da hipertensão foi de 12 metros/segundo (m/s), acima do qual haveria aumento do risco de eventos cardiovasculares[77]. Atualmente, a perspectiva de estabelecer valores de referência em indivíduos normais propõe valor de corte de 10 m/s[78].

b. Eletrocardiograma

O eletrocardiograma (ECG) pode ser utilizado para identificar indivíduos com risco de DCV ainda em fase assintomática[79-81]. Trata-se de exame simples e de baixo custo, que proporciona dados sobre o estado do miocárdio, permitindo diagnosticar manifestações da DCV como o IAM e isquemia, com capacidade para detectar risco de eventos cardíacos futuros ou de mortalidade pela DCV[79-81].

Pequenas alterações no ECG podem predizer manifestações clínicas da doença coronária cardíaca (DCC), associadas à mortalidade pela DCV[79]. Anormalidades no segmento ST-T, alteração da repolarização ventricular são anormalidades no ECG associadas à mortalidade cardiovascular[79-81]. A presença de sobrecarga ventricular esquerda no ECG é associada a índices maiores de eventos cardiovasculares como morte súbita e infarto agudo do miocárdio.

Apesar de estes estudos serem amplamente conhecidos nos países desenvolvidos e em populações mais velhas, em nosso meio não temos notícia de que tenham sido realizadas essas correlações. Por este motivo decidimos convocar usuários, nascidos de 1977 a 1989, seguidos desde o nascimento no Centro de Saúde Escola “Prof. Samuel B. Pessoa”, para uma avaliação clínica, antropométrica, laboratorial e da aterosclerose visando identificar alterações subclínicas e correlacioná-las, com as condições de nascimento como o peso ao nascer e o crescimento no primeiro ano de vida[82].

Neste estudo a avaliação da aterosclerose subclínica foi realizada através do Escore de Risco de *Framingham* (ERF)[54, 55] para doença cardiovascular, exames de ultrassonografia para avaliar a gordura da parede abdominal e do fígado, espessura intima-média (EMI) da carótida, e métodos gráficos como a velocidade da onda de pulso (VOP) e o eletrocardiograma.

Os resultados desta investigação poderão estabelecer propostas de estratégias de prevenção e de políticas de saúde pública para, com atuação durante a gestação para que se tenha peso de nascimento saudável e nos primeiros anos de vida da criança, alem de diminuir a morbimortalidade pelas doenças crônico-degenerativas do adulto.

2 HIPÓTESE DO ESTUDO

O peso ao nascimento sempre foi motivo de atenção dentro da Pediatria por se associar à morbimortalidade neonatal e infantil.

Desde os estudos iniciais de Barker (1986), o baixo peso ao nascer vem sendo relacionado com a mortalidade por doença cardiovascular no adulto.

O presente estudo busca responder se o peso ao nascer e a trajetória do crescimento no primeiro ano de vida se relacionam com distúrbios metabólicos precoces e consequente doença aterosclerótica.

3 OBJETIVOS

Objetivo Geral

- Estudar a relação entre peso de nascimento, crescimento e aterosclerose subclínica em adultos acompanhados desde o início da vida no Centro de Saúde-Escola “Prof. Samuel B. Pessoa” da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Objetivos Específicos

- Caracterizar aspectos sociodemográficos dos jovens adultos, sujeitos do estudo, acompanhados desde o início da vida no Centro de Saúde-Escola “Prof. Samuel B. Pessoa” da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- Estudar as relações entre:
  - antropometria e pressão arterial,
  - perfil metabólico e de risco cardiovascular,
  - aterosclerose subclínica do adulto detectada pela ultrassonografia da parede abdominal, fígado e espessura da média-íntima das carótidas,
  - aterosclerose subclínica do adulto detectada por métodos gráficos como a velocidade da onda de pulso e eletrocardiograma e o peso de nascimento, e o ganho de peso no primeiro ano de vida.

4 MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

O estudo teve um delineamento analítico e observacional, sendo realizado em adultos que possuem registro de acompanhamento no CSE, desde o período de 1977 a 1989, como recém-nascidos ou lactentes, até o momento atual.

4.2 Locais de estudo

O projeto de pesquisa foi desenvolvido no Centro de Saúde-Escola “Prof. Samuel B. Pessoa” da FMUSP (CSE) situado na zona oeste do município de São Paulo, próximo à Universidade de São Paulo, onde se desenvolvem as práticas de atenção primária à saúde para uma população de cerca de 50.000 pessoas.

Além do CSE, foram centros colaboradores o Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP (ICr-HCFMUSP) e o Hospital Universitário da USP (HU-USP).

4.3 População de estudo

Foram convidados a participar deste estudo, adultos matriculados e pacientes atuais do Centro de Saúde-Escola do Butantã da FMUSP (CSE).

Os indivíduos deviam atender aos critérios de inclusão estabelecidos e não podiam se enquadrar em nenhum dos critérios de exclusão. Antes de quaisquer procedimentos do estudo, deviam ser capazes de fornecer o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE - Anexo A) por escrito conforme as normas vigentes.

Foram incluídos participantes de ambos os sexos, com idades entre 20 e 31 anos.

Os indivíduos foram submetidos a análises segundo peso de nascimento e ganho de peso no primeiro ano de vida.

4.4 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão estabelecidos para o estudo foram os seguintes:

1. Idade entre 20 e 31 anos, ou seja, ter nascido entre 1977 e 1989, para ambos os sexos,
2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lido e assinado,
3. Ter peso de nascimento e dados perinatais anotados no prontuário,
4. Ter sido acompanhado no serviço na faixa etária pediátrica, e
5. Estar em acompanhamento médico regular no Centro de Saúde-Escola (CSE) atualmente.

4.5 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão definidos para este estudo foram os seguintes:

1. Não ter peso de nascimento e dados perinatais anotados no prontuário,
2. Ter nascido de parto domiciliar;
3. Não ter realizado acompanhamento no CSE desde a infância,
4. Estar atualmente em período de gestação ou puerpério,
5. Estar em atendimento médico domiciliar.

4.6 Constituição dos grupos de estudo

Revisamos 738 prontuários, dos quais 645 possuíam os dados neonatais exigidos nos critérios de inclusão. Destes, 298 usuários responderam ao chamado e assinaram o Termo de Compromisso Livre e Esclarecido (**Figura 1**).

Como o estudo incluía a avaliação da aterosclerose pela ultrassonografia e por métodos gráficos, e considerando a frequência da mortalidade por doença cardiovascular de 31,3% em nosso meio, indicou-se a realização dos exames em 90 usuários escolhidos aleatoriamente (**Figura 1**). Dois indivíduos foram excluídos, por gestação quando da realização dos exames e pela referência de parto domiciliar, perfazendo 88 indivíduos (**Figura 1**). Um participante não compareceu ao exame de ultrassonografia

e sete pessoas faltaram no agendamento dos exames de VOP e eletrocardiograma. Dois indivíduos não conseguiram realizar a medida da gordura abdominal mínima e máxima por estarem muito emagrecidos.

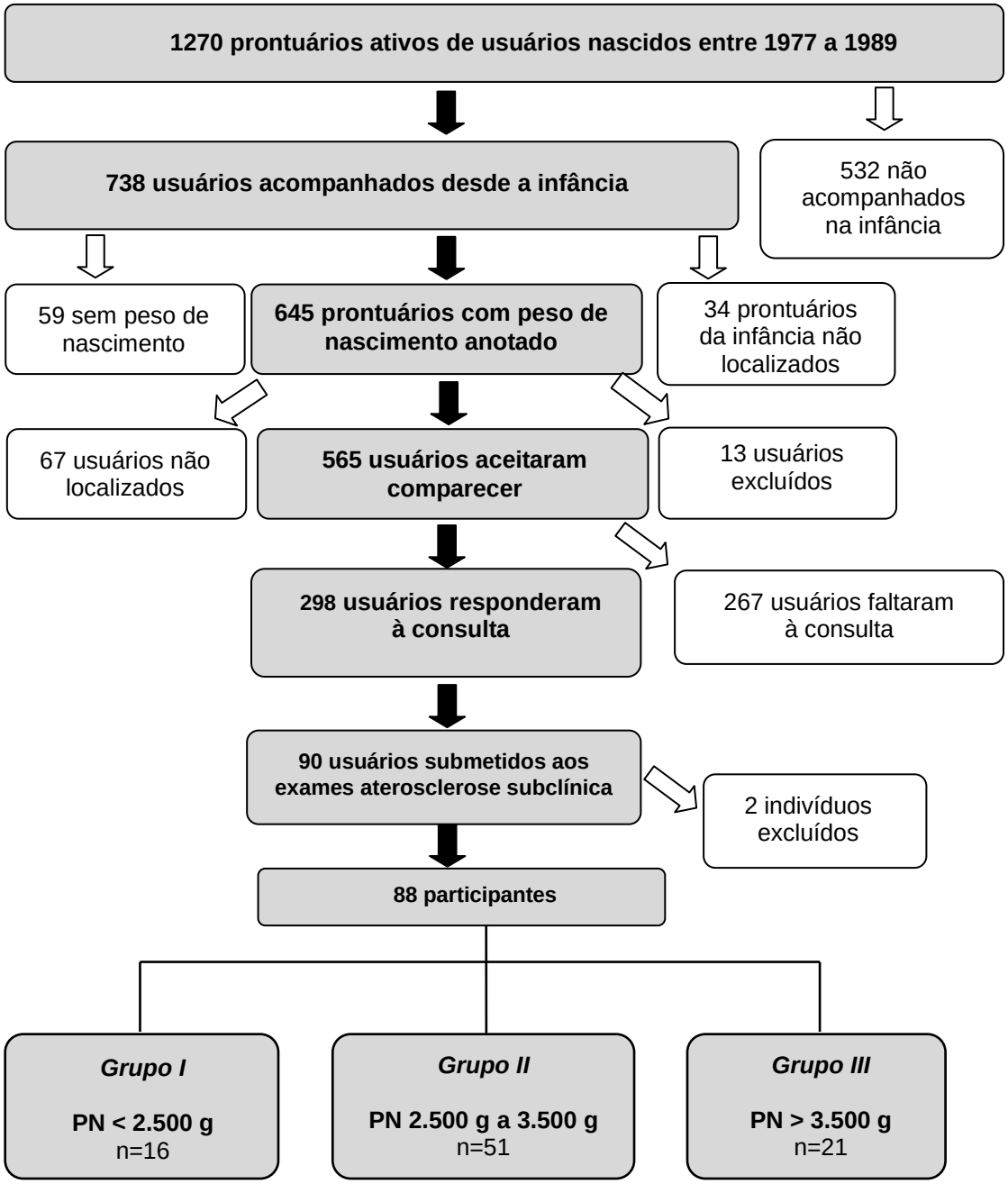

Figura 1: Fluxograma da constituição dos grupos de estudo em relação ao peso de nascimento

O ganho de peso no primeiro ano de vida foi registrado e avaliado em 50 indivíduos dentre os 88 participantes, submetidos à divisão em 2 grupos, conforme a **Figura 2**.

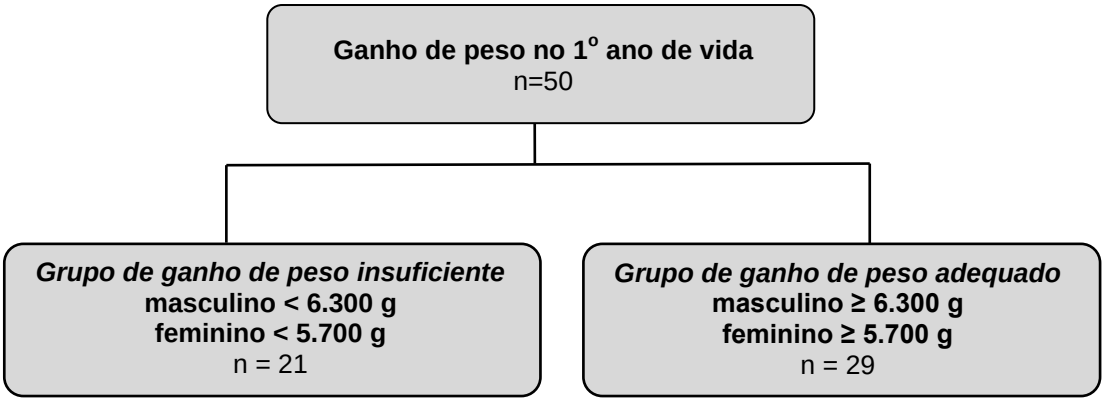

Figura 2: Fluxograma da constituição dos grupos de estudo em relação ao ganho de peso no primeiro ano de vida, segundo o gênero.

Para o alcance dos objetivos, os 88 sujeitos da pesquisa foram agrupados segundo 2 critérios: peso de nascimento e ganho de peso no primeiro ano de vida.

Assumimos como pontos de corte para constituir os grupos de peso de nascimento os valores de 2.500 gramas e de 3.500 gramas. A escolha do valor de corte de 2.500 gramas decorre da literatura considerar esta medida como baixo peso ao nascer[44]. A escolha do valor de corte de 3.500 gramas toma como referência o trabalho de Kumar et al.[83], que considera este valor do peso ao nascer como percentil 97 para recém nascidos a termo.

Como ponto de corte para o ganho de peso no primeiro ano de vida assumimos os valores de 6.300 gramas para o sexo masculino e 5.700 gramas para o feminino, que resultam da diferença entre o peso esperado para 1 ano de idade no percentil 50 e o peso de nascimento no percentil 50, tendo como referência as curvas e tabelas da Organização Mundial da Saúde (OMS)[84].

Os grupos de estudo constituídos foram:

- *Peso de nascimento*:
  - *Grupo I:* Peso de nascimento menos de 2.500 gramas,
  - *Grupo II:* Peso de nascimento entre 2.500 gramas e 3.500 gramas,
  - *Grupo III:* Peso de nascimento maior do que 3.500 gramas.
- *Ganho de peso no primeiro ano de vida*:
  - *Grupo de ganho de peso insuficiente: ganho de peso < 6.300 gramas* para meninos e < 5.700 g para meninas,
  - *Grupo de ganho de peso adequado: ganho de peso ≥ 6.300 gramas para meninos e ≥ 5.700 g para meninas.*

Os participantes receberam informações detalhadas sobre o estudo, seus procedimentos, seus possíveis benefícios ou eventuais riscos, tendo total liberdade para participar ou não do estudo, sem nenhum prejuízo ao seu atendimento de rotina no CSE. Uma vez explicado, discutido, preenchido e assinado o TCLE, todos os participantes, de ambos os grupos, foram submetidos ao protocolo descrito a seguir.

4.7 Protocolo do estudo

Inicialmente, os participantes que se enquadraram nos critérios de inclusão foram convocados para comparecer ao serviço de ambulatórios do ICr-HCFMUSP com o objetivo de serem avaliados, tanto do ponto de vista clínico, quanto antropométrico e laboratorial, conforme o protocolo do estudo, em regime de mutirão.

Posteriormente, foram convidados para participar da realização dos exames no HU-USP com o objetivo de serem avaliados através da ultrassonografia e de métodos gráficos em relação à aterosclerose subclínica.

4.7.1 Avaliação clínica e antropométrica

No ICr-HCFMUSP, após a recepção dos participantes, o processo de coleta dos parâmetros clínico-laboratoriais se desenvolveu nas seguintes etapas: consentimento informado e esclarecido, cadastro dos pacientes e pedidos de exames, coleta de sangue, medidas de peso, altura e cinturas abdominal e quadril, medidas da pressão arterial e da frequência cardíaca, e avaliação clínica.

Os participantes submeteram-se a um período de jejum de 12 horas.

Os indivíduos selecionados tiveram seus dados coletados no início da realização do protocolo, através de questionário estruturado (Anexo-B), com o registro de dados de interesse para a pesquisa, abordando características

sócio-demográficas, presença de fatores de risco cardiovascular, co-morbidades associadas, hábitos de vida, antecedentes familiares positivos para risco de DCV.

Anotaram-se, na ficha clínica, os dados de condições de nascimento (peso, duração da gestação), evolução pondero-estatural nos primeiros anos de vida e doenças no período neonatal e infância de acordo com o que consta no registro dos prontuários de guarda do CSE.

Foram avaliadas as seguintes variáveis antropométricas:

- Peso em quilogramas (Kg). O peso foi obtido pela aferição com balança antropométrica digital de acordo com as normas preconizadas pelo *Center of Disease Control and Prevention (CDC)*[85, 86].

- Altura em pé, em metros (m). A altura foi obtida pela aferição com estadiômetro de acordo com as normas preconizadas pelo *Center of Disease Control and Prevention (CDC)*[85, 86].

- Cálculo do índice de massa corpórea (IMC), igual a kg/m^2. O IMC foi classificado de acordo com a padronização da Organização Mundial da Saúde (OMS) em: IMC abaixo de 18,5 kg/m^2 sendo baixo peso, IMC entre 18,5 a 24,9 kg/ m^2 como normal, IMC entre 25,0 a 29,9 kg/ m^2 sendo sobrepeso e IMC a partir de 30,0 kg/ m^2 como obesidade[85, 86].

- Medida da cintura abdominal (CA) para avaliação da obesidade centrípeta, em centímetros (cm). Foram considerados como valores

normais: 102 cm ou menos de CA em homens e 88 cm ou menos em mulheres[87].

- Medida da cintura de quadril (CQ), em cm para o cálculo da relação cintura-quadril (RCQ). Foram considerados como valores normais da RCQ aqueles que entre 20-29 anos era igual ou menor de 0,83 no sexo feminino, e igual ou menor de 0,94 no sexo masculino; e aqueles que entre 30-39 anos era igual ou menor de 0,84 no sexo feminino e igual ou menor de 0,96 no masculino[88].

- Relação cintura altura (RCA) definida como elevada quando maior do que 0,5[89].

- Medida da pressão arterial em milímetros (mm) de mercúrio (Hg), com três aferições em posição sentada, utilizando-se o esfigmomanômetro automático, marca microlife® BP 3BTO-A. A PA do participante também foi aferida com a mesma técnica antes da realização do exame de velocidade de onda de pulso, com cada participante realizando medida de PA quatro vezes. A PA final do participante foi a média das quatro medidas realizadas. Hipertensão arterial foi considerada quando havia referência ao diagnóstico médico prévio de hipertensão arterial, ou uso de medicamentos para hipertensão arterial, ou pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mm de Hg[90].

- Medida da frequência cardíaca em posição sentada, por três vezes (bpm).

4.7.2 Métodos laboratoriais

Após jejum de 12 horas todos os participantes realizaram coleta de sangue realizada por punção venosa periférica com *vacutainer*, com dosagens de:

- Glicemia de jejum, com níveis de glicose determinados através do método enzimático calorimétrico. Foram considerados como portadores de diabetes os participantes com história prévia de diagnóstico de diabete melito, uso de medicamentos para tratamento do diabetes ou glicemia de jejum igual ou maior a 126 mg/dl[91],
- Colesterol total (CT) dosado pelo método enzimático (*shod-pap, Merck®*),
- HDL-colesterol (HDL-colesterol) determinado por método direto, *in vitro,*
- VLDL-colesterol (VLDL-c) determinado por método direto, *in vitro,*
- Triglicérides (TG) dosados pelo método enzimático (*shod-pap, Merck®*),
- LDL – colesterol calculado usando a fórmula de *Friedewald* quando os níveis de triglicérides eram inferiores a 400 mg/dL: LDL = CT – [HDL+(TG/5)], onde CT = colesterol total, HDL = lipoproteína de alta densidade, LDL = lipoproteína de baixa densidade, TG = triglicérides.

Os participantes foram classificados de acordo com as diretrizes da *American Heart Association (AHA)*[92, 93], que considera alterados os valores abaixo:

- Triglicérides: igual ou maior de 150 mg/dl,
- HDL-colesterol: menor de 40 mg/dl, ou
- LDL-colesterol: varia de acordo com a classificação de risco do participante, que pode ser alto risco, risco moderado alto, risco moderado e risco baixo.
    - Alto risco: indivíduo com doença aterosclerótica como IAM ou angina, AVC, ou equivalentes como doença arterial periférica, aneurisma de aorta abdominal, doença da artéria carótida sintomática, diabetes melito ou ERF maior de 20%, quando os níveis de LDL-c devem ser considerados abaixo de 100 mg/dl.
    - Risco moderado-alto: presença de dois ou mais fatores de risco cardiovascular e/ou ERF entre 10 e 20%, quando a meta do LDL-c deve ser menor de 130 mg/dl.
    - Risco moderado: presença de dois ou mais fatores de risco cardiovascular e ERF < 10%, os níveis de LDL-c devem ser menores de 130 mg/dl.
    - Risco baixo: ausência ou presença de um fator de risco cardiovascular e um ERF menos de 10%, considera níveis de LDL-c menos de 160 mg/dl.

Os participantes foram considerados como portadores de dislipidemia quando apresentaram triglicérides elevados, e/ou HDL-colesterol baixo, e/ou LDL-c elevado. Também receberam este diagnóstico quando tinham diagnóstico médico prévio de dislipidemia ou se encontravam em tratamento para dislipidemia[92, 93].

Após a coleta de exames era oferecido desjejum aos participantes.

A dosagem de colesterol total e frações, triglicérides e de glicemia de jejum foram realizados no laboratório do ICr.

Os participantes tiveram o risco cardiovascular determinado pelo escore de risco de *Framingham* (ERF)[54, 55]. O cálculo do ERF se baseou nos seguintes dados do participante: idade, gênero, medida de colesterol total, medida de HDL-colesterol (HDL-c), tabagismo, medida da pressão arterial e presença de diagnóstico de diabetes melito[54, 55]. De acordo com os dados dos participantes, estas variáveis têm correspondentes a pontos, que somados correspondem ao risco de morte súbita ou IAM em 10 anos, em percentual[54, 55]. O indivíduo com risco menor de 10% de apresentar morte súbita ou IAM em 10 anos foi considerado de baixo risco. Aqueles com risco entre 10 e 20% foram referidos como de médio risco. Os participantes com ERF maior de 20% foram considerados como de alto risco. Indivíduos com diabetes melito ou doença aterosclerótica devem ser considerados como de alto risco[54, 55].

O diagnóstico de síndrome metabólica foi realizado a partir das medidas de cintura abdominal, pressão arterial, glicemia, e dos níveis de HDL-colesterol e triglicérides. Os critérios preconizados pelo *National*

Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) [94] para o diagnóstico da síndrome metabólica orientam para a presença de três ou mais critérios a seguir:

- Aumento da CA: maior de 88 cm nas mulheres e maior de 102 cm nos homens
- Aumento de triglicérides plasmáticos: igual ou maior de 150 mg/dl
- Redução de níveis de HDL-colesterol: menor do que 40 mg/dl para homens e menor do que 50 mg/dl para mulheres
- Aumento dos níveis pressóricos: PAS igual ou maior a 130 mm de Hg e/ou PAD igual ou maior de 85 mm de Hg
- Aumento dos níveis de glicemia de jejum: igual ou maior de 100 mg/dl

Após os mutirões para a coleta de dados clínicos e laboratoriais realizados no ICr, a pesquisa continuou a ser realizada no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP), para a investigação da aterosclerose subclínica.

No HU-USP, os participantes foram recepcionados e esclarecidos a respeito dos exames a serem realizados.

O campo de trabalho para as avaliações da aterosclerose subclínica foi preparado com equipes responsáveis nos setores de: 1) ultrassonografia, com medida da espessura da gordura abdominal (MEGA), avaliação da gordura hepática e medida da espessura média-íntima (EMI) da artéria carótida, e 2) métodos gráficos através do eletrocardiograma (ECG), e da velocidade da onda de pulso (VOP).

4.7.3 Ultrassonografia

a) Medida da Espessura da Gordura Abdominal

A presença de obesidade central foi avaliada por meio da mensuração das camadas de gordura da parede abdominal (camada adiposa subcutânea mínima e máxima e pré-peritonial) e da gordura intra-abdominal (gordura visceral) por meio de imagens de ultrassonografia obtidas no aparelho Toshiba Aplio XG™, com transdutor linear de 7.5 MHz.

Todos os participantes foram avaliados em decúbito dorsal, com elevação do braço direito. O transdutor foi posicionado transversalmente a 1 cm da cicatriz umbilical, sem exercer nenhuma pressão sobre o abdome, a fim de não subestimar a aferição.

O objetivo do exame foi identificar três linhas em cada uma das duas imagens obtidas da parede abdominal (xifóide e umbilical) para a mensuração das camadas adiposas subcutâneas e da camada adiposa pré-peritonial, abaixo do apêndice xifóide.

Consideramos a espessura subcutânea a medida entre a pele e a face externa da fáscia dos músculos reto abdominais, quantificada em centímetros. A espessura da gordura visceral foi a medida entre a face interna do músculo reto abdominal e a parede posterior da aorta na linha média do abdome, com o paciente em expiração, e quantificada em centímetros.

As imagens foram gravadas e remetidas para o Centro de Leitura de ultrassonografia onde foram avaliadas utilizando-se o software MIA™.

Os dados permitem correlacionar a gordura omental com as medidas antropométricas tradicionais (circunferência abdominal e razão cintura/quadril) que têm sido usadas até aqui como marcadores de obesidade abdominal.

b) Avaliação Hepática

O estudo do fígado pela ultrassonografia foi obtido com equipamento padronizado (Toshiba SSA-770A Aplio, Japão) e transdutor de banda larga convexo (PVT - 375BT) com frequência central de 3,5MHz (2,5-5,5MHz).

Posiciona-se o transdutor no espaço intercostal, utilizando a vesícula biliar e a veia cava inferior como reparos anatômicos para ajuste e controle do ganho na obtenção da imagem do parênquima hepático, permitindo ajuste da técnica para o biótipo do participante.

A análise da ecogenicidade do parênquima hepático foi considerada pela atenuação do feixe acústico, que aumenta na presença de esteatose. A visualização do diafragma foi o parâmetro utilizado para a avaliação semi-quantitativa da atenuação do feixe acústico com três graus considerados nessa análise: diafragma bem visualizado (normal), parcialmente visualizado e não visualizado.

A imagem estática do lobo direito do fígado foi gravada em CD/DVD no eixo oblíquo, no plano de corte que inclui as estruturas anatômicas alinhadas no eixo ântero-posterior: a superfície anterior do lobo direito do fígado, a vesícula biliar, a veia cava inferior e o ângulo hepato-diafragmático. Nos casos em que a vesícula biliar não foi identificada utilizou-se o conteúdo sanguíneo da veia cava inferior como reparo anatômico de ajuste de ganho.

As imagens foram gravadas e remetidas para o Centro de Leitura de ultrassonografia onde foram medidas através do *software* IMAGE ARENA–TOM TEC.

A medida foi realizada através de linha reta perpendicular ao plano da pele no eixo ântero-posterior do lobo hepático direito, unindo a superfície hepática anterior e o ângulo hepato-diafragmático posterior. Nas imagens obtidas foram avaliadas as alterações de três critérios ultrassonográficos: ecogenicidade, ecotextura e atenuação do feixe acústico. A ecogenicidade estava aumentada quando o parênquima hepático se apresentava mais brilhante que o habitual. A ecotextura estava heterogênea quando foram observados ecos grosseiros comparados ao padrão habitual. A atenuação do feixe acústico estava alterada quando a visualização dos vasos intra-hepáticos ou do diafragma posterior se apresentava reduzida parcial (moderada) ou totalmente (acentuada).

Na avaliação hepática foram estudados os seguintes parâmetros: diâmetro ântero-posterior do lobo direito do fígado em *milímetros* (AHep-DAP-LD), alteração da ecogenicidade hepática, sugestiva da *presença (sim-S)* ou *ausência* (não-N) de hepatopatia parenquimatosa (AHep-alteco).

c) Espessura Média-Íntima das Carótidas

A padronização do método de ultrassonografia para avaliação da espessura da média-íntima carotídea obedeceu ao protocolo do Centro de Pesquisa e Epidemiológica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo.

O participante permaneceu em decúbito dorsal durante o exame, permitindo movimentos de rotação da cabeça para os lados. Antes do início da ultrassonografia foram fixadas três presilhas de eletrocardiograma (ECG) no indivíduo a ser avaliado. A cabeça do indivíduo deveria se posicionar a 45° na direção oposta ao lado examinado, com o técnico sentado ou em pé próximo ao lado do divã.

A bifurcação das carótidas foi analisada na extensão de 3 centímetros (cm) para pesquisa de placas, além da coleta da imagem das carótidas comuns ao longo de 1 cm, iniciando-se 1 cm abaixo da bifurcação das carótidas comuns.

A EMI foi medida em todos os participantes de forma padronizada com equipamento Toshiba (Aplio XG™) com transdutor linear de 7,5 MHz. A partir da sequência de varreduras no eixo transversal, com duração de 8 segundos, foram gravadas em *compact disk*.

As imagens satisfatórias de ultrassonografia em modo-B das carótidas se referiram à avaliação nítida das interfaces das paredes arteriais no eixo longitudinal e nos reparos anatômicos arteriais. As interfaces lúmen-íntima e média-adventícia foram visualizadas na parede arterial distal, mais afastada do transdutor.

As imagens coletadas foram gravadas e remetidas para o Centro de Leitura de ultrassonografia do Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica do Hospital Universitário. A leitura do exame foi centralizada e automatizada utilizando-se o software MIA™ com imagens de três ciclos cardíacos,

sendo calculados os valores médios, e máximos das EMI das carótidas direita e esquerda.

A medida da EMI foi realizada apenas na imagem da parede posterior do segmento distal da carótida comum, onde foram obtidas medidas do calibre do vaso, do lúmen vascular e da EMI na parede distal durante os ciclos cardíacos. O algoritmo de medidas do *software* calculou as distâncias entre as linhas que delimitam as estruturas anatômicas dos vasos e emitiu valores máximo e médio da EMI, com desvio padrão.

Na avaliação da espessura da média-íntima (EMI) das artérias carótidas foram estudados os seguintes parâmetros: espessura da média-intima da carótida esquerda (EMI da CE) em milímetros, espessura da camada média-intima da carótida direita (EMI da CD) em milímetros, e a média das espessuras média-intimais das carótidas esquerda e direita [EMI das (CE+CD/2)] em milímetros.

4.7.4 Métodos Gráficos

a. Velocidade da Onda de Pulso

A medida da VOP carotídeo-femoral avaliou a rigidez ou distensibilidade vascular através de dispositivo automático validado (*Complior, Artech Medicale*, França).

Inicialmente, após medidas da pressão arterial com aparelho oscilométrico (*Onrom* HRM 705 CP) no braço direito e da frequência

cardíaca, foi solicitado decúbito dorsal horizontal ao participante para realização da VOP.

A medida da distância da fúrcula do esterno até o pulso femoral direito foi realizada com fita métrica.

O *Complior* se refere a um dispositivo automático que faz o registro contínuo das ondas de pulso, com o cálculo automático da VOP, a partir das ondas de pulso obtidas através de transdutores de pressão, colocados nas artérias carótida e femoral direita dos participantes, permitindo a visualização das ondas de pulso em tela de computador. Assim, a VOP foi avaliada no segmento arterial carotídeo-femural, representando a medida do trânsito da onda de pulso pela aorta.

Os transdutores possuem membranas que são deformadas sucessivamente pelo choque com a onda de pulso, onde a deformação é transformada em sinal elétrico e transmitida a programa informatizado, que digitaliza e armazena a informação num sistema de memória.

Um *software* identifica as ondas de pulso com boa qualidade de registro. A VOP foi obtida automaticamente pelo registro de ondas de pulso captadas simultaneamente pelos dois transdutores posicionados sobre dois pontos da árvore arterial, separados por distância conhecida, e calculada como a razão entre a distância entre os dois pontos de medida e o tempo percorrido entre os mesmos.

Cada onda pulsátil aparece em tempo real na tela do computador, com o aparelho determinando o início da onda nos dois locais pela tangente

à fase ascendente inicial da onda de pressão. Quando o técnico observa ondas de pulso de qualidade suficiente na tela dos computadores, interrompe a obtenção das ondas de pulso pelos transdutores, permitindo o cálculo do tempo transcorrido entre as duas ondas de pulso, a carotídea e a femoral.

A distância percorrida pela onda de pulso (denominada de distância D) foi medida sobre a superfície corporal entre os dois pontos de aquisição das ondas de pulso, enquanto que o tempo transcorrido entre as duas ondas de pulso foi medido automaticamente pelo *Complior*, com a velocidade da onda de pulso calculada.

A VOP é calculada dividindo-se a distância da fúrcula até o pulso femoral pela defasagem temporal entre os pulsos carotídeo e femoral utilizando-se a média de 10 ciclos cardíacos consecutivos em ritmo cardíaco regular.

Todos os exames de VOP realizados foram gravados e encaminhados para análise no Centro de Leitura de Fisiologia Cardiovascular no Centro de Interpretação do Centro de Pesquisa Clínica e Epidemiológica do Hospital Universitário para laudo.

Os parâmetros a serem considerados na VOP foram: medida da variação da onda de pulso (VOP) no segmento carótida-femoral registrada em metros por segundo, avaliação da pressão arterial sistólica e diastólica (VOPpas) e (VOPpad) em milímetros de mercúrio, e avaliação da frequência cardíaca em batimentos por minuto.

b. Eletrocardiograma de repouso

Exame realizado através de 12 derivações com registro de atividade elétrica do coração captada através de eletrodos colocados nos braços e pernas do participante. Após o registro, a avaliação do ritmo, frequência cardíaca e traçado do eletrocardiograma (ECG) foram realizados pelo Laboratório de Eletrocardiografia do Instituto do Coração da FMUSP.

Os parâmetros a serem considerados no ECG foram a presença de normalidade ou anormalidade de acordo com as leituras realizadas pelo Laboratório de Eletrocardiografia do Instituto do Coração (INCOR) da FMUSP.

4.8 Variáveis do estudo

4.8.1 Variáveis independentes

- Peso ao nascer.
- Ganho de peso no primeiro ano de vida.

4.8.2 Variáveis dependentes

Variáveis analisadas no estudo de casos e controles

a. Variáveis sociodemográficas

- Idade [*anos (n)*], etnia [*afrodescendente], [caucasiano], [outros] (sim-S)* ou *ausência* (não-N) [*sim-S* ou não-N], sexo [masculino *(sim-S)* ou *ausência* (não-N)] [*sim-S* ou não-N], [feminino *(sim-S)* ou *ausência* (não-N)] [*sim-S* ou não-N], escolaridade [*analfabeto,* fundamental incompleto, fundamental completo, médio incompleto, médio completo, *superior incompleto,* superior completo] [*(sim-S)* ou *ausência* (não-N)] [*sim-S* ou não-N], faixa de rendimento per capita [até 1 salário mínimo (SM) per capita, *1 a menos de 2 SM,* 2 ou mais SM [*(sim-S)* ou *ausência* (não-N)] [*sim-S* ou não-N]].

b. Variáveis sobre a presença de fatores de risco para DCV

- Tabagismo, diagnósticos prévios de hipertensão arterial, diabetes melito, dislipidemia, DCV, doença mental, [*presença (sim-S)* ou *ausência* (não-N)] [*sim-S* ou não-N].

c. Variáveis dados antropométricos e medidas de pressão arterial

- Índice de Massa Corpórea (IMC) [kg/m²], Estado nutricional (IMC < 18,5 Kg/m^2) [Baixo peso], (IMC de 18,5 a 24,9 Kg/m^2) [Normal], (IMC de 25,0 a 29,9 Kg/m^2) [Sobrepeso], (IMC a partir de 30,0 Kg/m^2) [Obesidade], Cintura abdominal (CA) [cm], Cintura quadril (RCQ), RCA, Pressão Arterial Sistólica (PAS) [mmHg], Diastólica (PAD) [mmHg], Hipertensão arterial [*presença (sim-S)* ou *ausência* (não-N)] [*sim-S* ou não-N],

d. *Variáveis* relativas ao perfil metabólico e de risco cardiovascular

- Glicemia (mg/dl), colesterol total (mg/dl), LDL-colesterol (mg/dl), HDL-colesterol (mg/dl), triglicérides (mg/dl) com (média e SD), diabetes melito (%), LDL-colesterol elevado (%) conforme risco definido, HDL-colesterol menor 40 mg/dl (%), triglicérides maior de 150 mg/dl (%), dislipidemia (%), síndrome metabólica (%) como [*presença (sim-S)* ou *ausência* (não-N)] [*sim-S* ou não-N], Escore de risco de *Framingham* (%) [*Menor de 10 %, 10-20 % e Maior de 20 %* [*presença (sim-S)* ou *ausência* (não-N)] [*sim-S* ou não-N].

e. *Variáveis* relativas ao perfil de ultrassonografia da medida da gordura abdominal (MEGA)

- Medida da gordura abdominal mínima, Medida da gordura abdominal máxima e medida da gordura peritonal com média e desvio padrão (SD), medida da gordura abdominal mínima elevada, acima do percentil (p) 75 (13,91mm) com (%), medida da gordura abdominal máxima elevada, acima do p75 (29,25 mm) com (%), medida da gordura peritonal elevada, acima do que p75 (16,44 mm) com (%) como [*presença (sim-S)* ou *ausência* (não-N)] [*sim-S* ou não-N].

f. *Variáveis* relativas ao perfil de ultrassonografia com a medida da gordura hepática

- Medida do lobo direito (média e SD), medida do lobo direito elevada (maior do que 109,5 milímetros para mulheres e maior do que 119,5 milímetros para homens) (%), medida do lobo direito

elevada, acima do p75 (102,6mm) (%) como [*presença (sim-S)* ou *ausência* (não-N)] [*sim-S* ou não-N], alteração da ecogenicidade hepática, sugestiva da [*presença (sim-S)* ou *ausência* (não-N)] de hepatopatia parenquimatosa.

g. *Variáveis* relativas ao perfil de ultrassonografia da medida da espessura da camada média-íntima (EMI) das carótidas

- *EMI média da Carótida Esquerda (CE)* (média e SD), EMI média da CE elevada, acima do p 75 (0,51 mm) com (%) [*presença (sim-S)* ou *ausência* (não-N)] [*sim-S* ou não-N].
- *EMI mínima CE* (média e SD), EMI mínima CE elevada, acima do p75 (0,41 mm) com (%) [*presença (sim-S)* ou *ausência* (não-N)] [*sim-S* ou não-N].
- *EMI máxima CE* (média e SD), EMI máxima CE elevada, acima do p75 (0,63 mm) com (%) [*presença (sim-S)* ou *ausência* (não-N)] [*sim-S* ou não-N].
- *EMI média da Carótida Direita* (CD) com (média e SD), EMI média CD elevada, acima do p75 (0,50 mm) com (%) [*presença (sim-S)* ou *ausência* (não-N)] [*sim-S* ou não-N].
- *EMI mínima CD* (média e SD), EMI mínima CD elevada, acima do que p75 (0,42 mm) com (%) [*presença (sim-S)* ou *ausência* (não-N)] [*sim-S* ou não-N].
- *EMI máxima CD* (média e SD), EMI máxima CD elevada, acima do p75 (0,62 mm) com (%) [*presença (sim-S)* ou *ausência* (não-N)] [*sim-S* ou não-N].

- *EMI média (CE+CD) /2* (média e SD), EMI média (CE+CD) /2 elevada, acima do p75 (0,50 mm) com (%) [*presença (sim-S)* ou *ausência* (não-N)] [*sim-S* ou não-N].

h. *Variáveis* relativas à velocidade da onda de pulso (VOP)

- Velocidade da Onda de Pulso (VOP) média e desvio padrão [m/s], VOP elevada, maior 10 m/s [*presença (sim-S)* ou *ausência* (não-N)] [*sim-S* ou não-N], VOP elevada, acima do p75 (8,55 m/s) [*presença (sim-S)* ou *ausência* (não-N)] [*sim-S* ou não-N], [*presença (sim-S)* ou *ausência* (não-N)] [*sim-S* ou não-N].

i. *Variáveis* relativas ao Eletrocardiograma (ECG)

- Exame com referência à pré-excitação ventricular, bloqueio atrioventricular, ritmo ectópico atrial, sobrecarga atrial esquerda, repolarização precoce, hipertrofia ventricular com (%), sugestiva da [*presença (sim-S)* ou *ausência* (não-N)] [*sim-S* ou não-N] de exame alterado.

4.9 Tratamento Estatístico dos Resultados

O banco de dados foi criado no *Statistical Package for Social Science for Windows* (SPSS), versão 19,0 (Chicago, Il, EUA) e as planilhas para análise empregando o *Microsoft Excel 2002.*

Para o atendimento dos objetivos deste estudo, as análises de estatística descritiva das variáveis paramétricas foram realizadas calculando-

se a média, desvio-padrão e o erro-padrão, com os resultados expressos através destes parâmetros.

Para as variáveis quantitativas, a análise foi realizada através da observação de valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias e desvios padrões através de análise de variância (*Anova)* quando necessário se comparar entre grupos[95, 96].

Para as variáveis quantitativas *booleanas* (presença ou ausência de determinado parâmetro) foram calculadas frequências absolutas e relativas. Para testar a homogeneidade de grupos em relação às proporções foi utilizado o teste de *Chi*-quadrado de *Pearson* ou do teste exato de *Fisher* [95, 96].

Para todos os casos onde a suposição da normalidade foi rejeitada utilizou-se o teste não-paramétrico de *Mann-Withney*[95, 96].

Em todas as análises, adota-se um nível de significância de 5%.

Para realização das análises estatísticas foram realizadas regressões multivariadas, utilizando-se o software *Stata 12 statistical software package.*

4.10 Aspectos éticos

Tanto os indivíduos do grupo de casos como aqueles de controles foram informados de maneira clara sobre os objetivos e importância da pesquisa desenvolvida neste trabalho, pelo que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, segundo a resolução de 1996 do Conselho Nacional de Saúde.

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clinicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em sessão de 22/10/2008 aprovou o protocolo desta pesquisa, sob registro 0785/08.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização de acordo com o peso ao nascer.

O grupo do estudo foi caracterizado segundo aspectos sociodemográficos que se encontram sumarizados na **Tabela 1**.

Tabela 1. Caracterização dos aspectos sociodemográficos dos sujeitos do estudo

	n=88 (%)
Idade (anos) [1]	25,5 (2,9)
Sexo	
Feminino	52 (59,1)
Masculino	36 (40,9)
Etnia	
Afrodescendente	43 (48,9)
Caucasiana	43 (48,9)
Outros	2 (2,3)
Escolaridade (anos)	
Analfabeto	2 (2,3)
Fundamental incompleto	8 (9,1)
Fundamental completo	5 (5,7)
Médio incompleto	6 (6,8)
Médio completo	55 (62,5)
Superior incompleto	8 (9,1)
Superior completo	3 (3,4)
Não informado	1 (1,1)
Rendimento per capita	
Até 1 Salário Mínimo per capita	57 (64,8)
1 a < 2 Salário Mínimo per capita	17 (19,3)
2 ou + Salário Mínimo per capita	10 (11,4)
Não informou	4 (4,5)
Hábitos	
Tabagismo [2]	21 (23,9)
Consumo álcool [3]	9 (10,2)
Consumo de drogas [4]	5 (5,7)
Antecedentes pessoais	
Hipertensão arterial [5]	6 (6,8)
Diabetes melito [6]	0 (0,0)
Dislipidemia [7]	2 (2,3)
Doença cardiovascular [8]	0 (0,0)
Doença mental [9]	7 (8,0)

[1]Média (desvio-padrão); [2]Tabagismo ativo pelo menos uma vez no dia; [3]Consumo de bebidas alcoólicas pelo menos 1 vez na semana; [4]Consumo regular de drogas como maconha, *crack*, cocaína pelo menos 1 vez na semana; [5]História médica de hipertensão arterial (HA), ou uso de medicamentos para HA; [6]História médica de glicemia de jejum alterada; [7]História médica de lipídeos séricos alterados; [8]História médica de AVC, IAM ou coronopatia; [9]História médica de transtorno mental prévio.

O grupo de adultos do estudo apresentou média de idade de 25,5 anos, predomínio do sexo feminino e frequência semelhante de afrodescendentes e caucasianos, conforme **Tabela 1**. Mais da metade dos indivíduos (62,5%) referiu ensino médio completo. Renda *per capita* de até 1 salário mínimo foi declarada por 64,8% dos participantes. Tabagismo, consumo de álcool e abuso de drogas foram referidos respectivamente por 23,9%, 10,2% e 5,7% dos indivíduos. Antecedentes pessoais de hipertensão arterial, dislipidemia e doença mental foram mencionados, respectivamente, por 6,8%, 2,3% e 8% dos adultos (**Tabela 1**).

O perfil antropométrico e medidas da pressão arterial dos sujeitos do estudo se encontram sumarizados na **Tabela 2**.

Tabela 2. Perfil antropométrico e medidas da pressão arterial dos sujeitos do estudo

	n=88 (%)
IMC (Kg/m^2) [1]	24,6 (4,8)
Estado nutricional (%) [2]	
IMC ≥ 25,0 Kg/m^2	33 (37,5)
IMC ≥ 30,0 Kg/m^2	9 (10,2)
CA (cm) (%) [3]	83,8 (15,3)
CA elevada (%) [4]	26 (29,5)
RCQ [5]	0,91 (0,17)
RCQ elevada (%) [6]	41 (46,6)
RCA[7]	0,51 (0,09)
RCA elevada [8]	45 (51,1)
PAS (mm Hg) [9]	117,0 (12,1)
PAD (mm Hg) [10]	71,7 (8,1)
HA (mm Hg) [11]	11 (12,5)

[1]IMC: índice de massa corpórea, média e desvio padrão; [2]Estado nutricional definido por IMC: sobrepeso - IMC 25 a 29,9 Kg/m^2 e obesos - IMC ≥ 30 Kg/m^2; [3]CA: cintura abdominal, média e desvio padrão; [4]Definido como circunferência abdominal elevada quando acima de 102 cm para homens e acima de 88 cm para mulheres; [5]RCQ: relação cintura-quadril, média e desvio padrão; [6]RCQ definida como elevada quando entre 20-29 anos maior de 0,83 no sexo feminino e maior de 0,94 no masculino, e entre 30-39 anos maior de 0,84 no sexo feminino e maior de 0,96 no masculino; [7]RCA: relação cintura-altura, média e desvio padrão; [8]RCA definida como elevada quando maior do que 0,5; [9]PAS: pressão arterial sistólica, média e desvio padrão; [10]PAD: pressão arterial diastólica, média e desvio padrão ; [11]HA: hipertensão arterial, presença ou ausência, definido como referência à história médica de hipertensão arterial, ou uso de medicamentos para hipertensão arterial, ou PAS ≥ 140 ou PAD ≥ 90 mm de Hg.

O perfil antropométrico mostrou média do IMC de todo o grupo de adultos participantes da pesquisa de 24,6 kg/m^2. O peso excessivo

(IMC ≥ 25,0 kg/m^2) foi diagnosticado em 37,5% e a obesidade em 10,2% dos participantes. Circunferência abdominal (CA), relação cintura-quadril (RCQ) e relação cintura-altura (RCA) elevadas, enquanto expressão da gordura central foram detectadas respectivamente em 29,5%, 46,6% e 51,1% dos adultos. O estudo dos níveis pressóricos diagnosticou 12,5% dos adultos com hipertensão arterial (**Tabela 2**).

O perfil antropométrico e medidas da pressão arterial em relação ao peso de nascimento se encontram descritas na **Tabela 3**.

Tabela 3. Perfil antropométrico e medidas de pressão arterial de acordo com o peso de nascimento

	*Coeficiente de regressão (*CR*) / Intervalo de confiança (95%)*		
	Peso baixo PN < 2.500 g	*Peso alto PN > 3.500 g*	*Peso de referência PN 2.500-3.500 g*
	n=16	*n=21*	*n=51*
IMC (Kg/m^2) [1]	-1,518 (-4,159 – 1,122)	2,832 ** (0,433 – 5,232)	20,811 (11,974 – 29,648)
Estado nutricional (%) [2]			
IMC ≥ 25,0 Kg/m^2	-0,065 (-0,329 – 0,198)	0,317 ** (0,782 – 0,557)	-0,179 (-1,061 – 0,702)
IMC ≥ 30,0 Kg/m^2	-0,098 (-0,270 – 0,072)	0,096 (-0,059 – 0,251)	-0,189 (- 0,763 – 0,384)
CA (cm) (%) [3]	-0,636 (-9,402 – 8,130)	4,656 (-3,308 – 12,620)	84,565 (55,235 –113,894)
CA elevada (%) [4]	-0,046 (-0,299 – 0,206)	0,284 ** (0,054 – 0,513)	0,715 (-0,129 – 1,560)
RCQ [5]	-0,074 [-0,016 – 0,018)	0,055 (- 0,029 – 0,141)	1,068 (0,755 – 1,381)
RCQ elevada (%) [6]	-0,323 ** [-0,571 – (-0,075)]	0,280 ** (0,054 – 0,505)	0,495 (-0,333 – 1,325)
RCA[7]	-0,008 (-0,059 – 0,042)	0,022 (-0,023 – 0,068)	0,498 (0,327 – 0,668)
RCA elevada[8]	-0,095 (-0,379 – 0,189)	0,238 * (- 0,020 – 0,496)	0,334 (-0,617 – 1,286)
PAS (mm de Hg)[9]	-3,926 (-9,845 – 1,992)	-1,500 (-6,877 – 3,877)	112,433 (92,630 – 132,236)
PAD (mm Hg)[10]	-4,744 ** [-9,017 – (-0,470)]	0,719 (-3,162 – 4,601)	63,885 (49,588 – 78,182)
HA (mm de Hg)[11]	-0,074 (-0,268 – 0,118)	0,007 (-0,167 – 0,183)	0,118 (-0,527 – 0,765)

[1]IMC: índice de massa corpórea, média e desvio padrão; [2]Estado nutricional definido por IMC: sobrepeso - IMC 25 a 29,9 Kg/m^2 e obesos - IMC ≥ 30 Kg/m^2; [3]CA: cintura abdominal, média e desvio padrão; [4]Definido como circunferência abdominal elevada quando acima de 102 cm para homens e acima de 88 cm para mulheres; [5]RCQ: relação cintura-quadril, média e desvio padrão; [6]RCQ definida como elevada quando entre 20-29 anos maior de 0,83 no sexo feminino e maior de 0,94 no masculino, e entre 30-39 anos maior de 0,84 no sexo feminino e maior de 0,96 no masculino; [7]RCA: relação cintura-altura, média e desvio padrão; [8]RCA definida como elevada quando maior do que 0,5; [9]PAS: pressão arterial sistólica, média e desvio padrão; [10]PAD: pressão arterial diastólica, média e desvio padrão ; [11]HA: hipertensão arterial, presença ou ausência, definido como referência à história médica de hipertensão arterial, ou uso de medicamentos para hipertensão arterial, ou PAS ≥ 140 ou PAD ≥ 90 mm de Hg. * p < 0,1; ** p < 0,05

Peso baixo ao nascer (< 2.500 gramas) foi negativamente correlacionado com a relação cintura-quadril elevada segundo o coeficiente de regressão (CR) de -0,323, intervalo de confiança (IC) de 95% [-0,571, -0,075] p<0,05, e com os níveis de pressão arterial diastólica (CR=-4,744, IC 95% [-9,017, -0,470] p < 0,05).

Peso ao nascer maior do que 3.500 gramas foi positivamente associado com IMC (CR=2,832, IC 95% [0,433, 5,233] p<0,05), peso excessivo ou IMC ≥ 25,0 kg/m^2, (CR=0,318, IC 95% [0,782, 0,557] p<0,05), cintura abdominal elevada (CR=0,284, IC 95% [0,054, 0,513] p<0,05), e relação cintura-quadril elevada (CR=0,280, IC 95% [0,054, 0,505] p<0,05).

O perfil metabólico e de risco cardiovascular dos sujeitos do estudo são apresentados na **Tabela 4**.

Tabela 4. Perfil metabólico e de risco cardiovascular dos sujeitos do estudo

	n=88 (%)
Glicemia (mg/dl) [1]	81,7 (6,5)
Colesterol total (mg/dl) [1]	160,1 (35,6)
LDL-colesterol (mg/dl) [1]	90,0 (23,9)
HDL-colesterol (mg/dl) [1]	47,7 (13,1)
Triglicérides (mg/dl) [1]	93,0 (78,1)
LDL-c elevado [2]	4 (4,5)
HDL-c < 40 mg/dl (%)	25 (28,4)
TG > 150 mg/dl (%)	6 (6,8)
Dislipidemia [3]	26 (29,5)
Síndrome Metabólica [4] (%)	7 (8,0)
ERF [5] (%)	
Menor de 10 %	87 (98,9)
10-20 %	1 (1,1)
Maior de 20 %	0 (0,0)

[1]Média (desvio-padrão); [2]Para indivíduos com DCV aterosclerótica estabelecida ou diabetes melito ou Escore de Risco de *Framingham* (ERF) > 20% a meta de LDL-c é < 100 mg/dl. Para indivíduos com ERF de 10 a 20%, a meta do LDL-c é < 130 mg/dl e, para aqueles com ERF < 10%, a meta é < 160 mg/dl; [3]Dislipidemia definida como valores de TG ≥ 150 mg/dl, ou HDL-c < 40 mg/dl, ou LDL-c maior de 160 mg para o baixo risco no ERF; [4]Síndrome metabólica definida (*NCEP ATP III*) como a presença de 3 ou mais dos critérios: ↑ CA (mulheres > 88cm e homens > 102 cm); ↑ TG ≥ 150 mg/dl; ↓ HDL-colesterol menor 40 mg/dl para homens e menor de 50 mg/dl para mulheres; ↑ níveis pressóricos de PAS ≥ 130 mm HG e/ou PAD ≥ 85 mm Hg, e ↑ glicemia de jejum maior de 100 mg/dl; [5]Cálculo ERF baseado na: idade, sexo, medida de colesterol total, medida de HDL-colesterol, tabagismo, medida da pressão arterial, e presença do diagnóstico de diabetes melito.

Nenhum adulto apresentou diabetes melito. As médias da glicemia, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides foram respectivamente 81,7 (± 6,5), 160,1 (± 35,6), 90,0 (± 23,9), 47,7 (± 13,1) e 93,0 mg/dl(± 78,1) entre os participantes do estudo (**Tabela 4**).

As frequências de LDL-colesterol e triglicérides elevadas e de HDL-colesterol reduzido foram de 4,5%, 6,8% e 28,4%, respectivamente (**Tabela 4**). A dislipidemia foi diagnosticada em 29,5% e a síndrome metabólica em 8.0% dos adultos (**Tabela 4**).

De acordo com o escore de risco de *Framingham* (ERF), a maioria dos adultos do estudo (98,9%) foi considerada de baixo risco, por apresentar ERF menor do que 10% (**Tabela 4**).

O perfil metabólico e de risco cardiovascular de acordo com o peso de nascimento se encontra sumarizado na **Tabela 5.**

Tabela 5. Perfil metabólico e de risco cardiovascular de acordo com o peso de nascimento

	*Coeficiente de regressão (*CR*) / Intervalo de confiança (95%)*		
	Peso baixo PN < 2.500 g	*Peso alto PN > 3.500 g*	*Peso de referência PN 2.500-3.500 g*
	n=16	*n=21*	*n=51*
Glicemia (mg/dl) [1]	-0,400 (-3,977 – 3,176)	3,808 ** (0,558 – 7,058)	76,058 (64,091 – 88,026)
Colesterol total (mg/dl) [1]	2,662 (-17,875 – 23,2)	-4,206 (-22,866 – 14,452)	117,231 (48,517 – 185,945)
LDL-colesterol (mg/dl) [1]	4,244 (-9,695 – 18,183)	1,181 (-11,482 – 13,845)	88,930 (42,293 – 135,566)
HDL-colesterol (mg/dl) [1]	2,756 (-4,182 – 9,696)	-1,446 (-7,750 – 4,858)	30,665 (7,448 – 53,881)
Triglicérides (mg/dl) [1]	-5,994 (-47,899 – 35,911)	-18,620 (-56,693 – 19,451)	-27,245 (-1,674 – 112,957)
LDL-c elevado [2]	0,085 (-0,033 – 0,204)	-0,032 (-0,140 – 0,074)	0,114 (-0,282 – 0,511)
HDL-c < 40 mg/dl (%)	-0,272 ** [-0,516 – (-0,029)]	0,024 (-0,197 – 0,245)	0,203 (-0,612 – 1,019)
TG > 150 mg/dl (%)	-0,036 (-0,176 – 0,103)	-0,091 (-0,217 – 0,035)	-0,240 (-0,708 – 0,226)
Dislipidemia [3]	-0,210 (-0,462 – 0,042)	0,022 (-0,206 – 0,252)	0,240 (-0,603 – 1,085)
Síndrome Metabólica [4] (%)	-0,099 (-0,250 – 0,051)	0,002 (-0,134 – 0,139)	-0,319 (-0,825 – 0,185)

[1]Média (desvio-padrão); [2]Para indivíduos com DCV aterosclerótica estabelecida ou diabetes melito ou ERF > 20% a meta de LDL-c é < 100 mg/dl. Para indivíduos com ERF de 10 a 20%, a meta do LDL-c é < 130 mg/dl e, para aqueles com ERF < 10%, a meta é < 160 mg/dl; [3]Dislipidemia definida como valores de TG ≥ 150 mg/dl, ou HDL-c < 40 mg/dl, ou LDL-c maior de 160 mg para o baixo risco no ERF; [4]Síndrome metabólica definida (*NCEP ATP III*) como a presença de 3 ou mais dos critérios: ↑ CA (mulheres > 88cm e homens > 102 cm); ↑ TG ≥ 150 mg/dl; ↓ HDL-colesterol menor 40 mg/dl para homens e menor de 50 mg/dl para mulheres; ↑ níveis pressóricos de PAS ≥ 130 mm HG e/ou PAD ≥ 85 mm Hg, e ↑ glicemia de jejum maior de 100 mg/dl. ** p < 0,05.

Baixo peso ao nascer foi negativamento correlacionado com a frequência de HDL-colesterol reduzida (CR= -0,272, IC 95% [-0,516, -0,029] p<0,05).

Peso de nascimento maiordo que 3.500 gramas foi positivamente associado com valores médios da glicemia de jejum (CR=3,808, IC 95% [0,558, 7,058] p<0,05),

Peso baixo ao nascer e peso de nascimento maior do que 3.500 gramas ao nascer não foram correlacionados com valores médios do colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e dos triglicérides e tampouco com as frequências de LDL-colesterol e triglicérides elevadas, diagnóstico de dislipidemia e síndrome metabólica.

As medidas da gordura abdominal e hepática pela ultrassonografia dos sujeitos do estudo se encontram registradas na **Tabela 6.**

Tabela 6. Ultrassonografia: Medida da Gordura Abdominal e hepática dos sujeitos do estudo

MEGA	*n=85 (%)*
Mínima (média e SD) [1]	11,3 (7,1)
Mínima acima do p75 [2]	21 (24,7)
Máxima (média e SD) [1]	21,4 (12,7)
Máxima acima do p75 [3]	21 (24,7)
MEGA peritonal	*n=87 (%)*
Peritonal (média e SD) [1]	13,2 (5,0)
Peritonal acima do p75 [4]	21 (24,1)
Avaliação hepática	*n=87 (%)*
Lobo Direito (média e SD) [1]	96,0 (11,0)
Lobo Direito aumentado [5]	4 (4,6)
Lobo Direito acima do p75 [6]	21 (24,1)
Alteração ecogenicidade	16 (18,4)

[1]Média e SD (desvio-padrão); [2]Medida da Gordura Abdominal (MEGA) mínima acima do p75 (13,9 mm); [3]MEGA máxima acima do p75 (29,3 mm); [4]MEGA peritonial acima do p75 (16,4 mm); [5]Medida Lobo Direito aumentado definido como maior de 119,5 mm para o sexo masculino e maior de 109,5 mm para o feminino; [6]Medida Lobo Direito acima do p75 (102,9 mm).

As médias e os desvios padrões das MEGA mínima, máxima, peritonial e do lobo direito do fígado foram, respectivamente, 11,3 (± 7,1), 21,4 (± 12,7), 13,2 (± 5,0) e 96,0 (± 11,0) milímetros. As frequências das MEGA mínima, máxima e peritonial acima do percentil 75 foram de 24,7%, 24,7% e 24,1%, respectivamente, entre os adultos participantes do estudo (**Tabela 6**).

A avaliação da gordura visceral mostrou 24,1% dos participantes com lobo direito do fígado acima do percentil 75, e 18,4% dos adultos com alteração da ecogenicidade do fígado (**Tabela 6**).

As medidas da gordura abdominal e hepática pela ultrassonografia em relação ao peso de nascimento se encontram registradas na **Tabela 7.**

Tabela 7. Ultrassonografia: Medida da Gordura Abdominal e hepática de acordo com o peso de nascimento

	*Coeficiente de regressão (*CR*) / Intervalo de confiança (95%)*		
	Peso baixo PN < 2.500 g	*Peso alto PN > 3.500 g*	*Peso de referência PN 2.500-3.500 g*
MEGA		*n=85*	
	n=15	*n=21*	*n=49*
Mínima (média e SD) [1]	-1,614 (-5,602 – 2,372)	4,354 ** (0,821 – 7,888)	8,112 (-5,029 – 21,253)
Mínima acima do p75 [2]	-0,091 (-0,347 – 0,164)	0,151 (-0,074 – 0,378)	0,090 (-0,751 – 0,933)
Máxima (média e SD) [1]	-2,486 (-9,807 – 4,835)	7,095 ** (0,608 – 13,583)	11,367 (-12,761 – 36,496)
Máxima acima do p75 [3]	-0,111 (-0,368 – 0,146)	0,086 (-0,141 – 0,314)	0,033 (-0,816 – 0,888)
MEGA peritonal		*n=87*	
	n=16	*n=21*	*n=50*
Peritonal (média e SD) [1]	-2,557 * (-5,307 – 0,191)	0,739 (-1,758 – 3,237)	11,321 (2,144 – 20,498)
Peritonal acima do p75 [4]	-0,221 * (-0,461 – 0,019)	0,017 (-0,201 – 0,235)	0,054 (-0,747 – 0,857)
Avaliação hepática		*n=87*	
	n=16	*n=21*	*n=50*
Lobo Direito (média e SD) [1]	-3,863 (-9,312 – 1,586)	6,896 *** (1,946 – 11,847)	82,206 (64,017 – 100,395)
Lobo Direito aumentado [5]	-0,061 (-0,181 – 0,057)	-0,009 (-0,118 – 0,098)	-0,203 (-0,601 – 0,194)
Lobo Direito acima do p75 [6]	-0,124 (-0,335 – 0,086)	0,361 *** (0,169 – 0,552)	-0,366 (-1,070 – 0,337)
Alteração ecogenicidade	-0,058 (-0,279 – 0,161)	0,062 (-0,137 – 0,262)	-0,334 (-1,070 – 0,400)

[1]Média e SD (desvio-padrão); [2]Medida da Gordura Abdominal (MEGA) mínima acima do p 75 (13,9 mm); [3]MEGA máxima acima do p75 (29,3 mm); [4]MEGA peritonial acima do p75 (16,4 mm); [5]Medida Lobo Direito aumentado definido como maior de 119,5 mm para o sexo masculino e maior de 109,5 mm para o feminino; [6]Medida Lobo Direito acima do p75 (102,9 mm). * p < 0,1; ** p < 0,05; *** p < 0,01.

Peso de nascimento maior do que 3.500 gramas foi positivamente associado com valores médios da medida da gordura abdominal (MEGA) mínima (CR=4,354, IC 95% [0,821, 7,888] p<0,05), valores médios da MEGA máxima (CR=7,095, IC 95% [0,608, 13,583] p<0,05), tamanho do lobo direito do fígado (CR=6,896, IC 95% [1,946, 11,847] p<0,01), e com a frequência do lobo direito do fígado acima do p75 (CR=0,361, IC 95% [0,169, 0,552] p<0,01).

As medidas da espessura da média-íntima (EMI) das carótidas dos sujeitos do estudo se encontram registradas na **Tabela 8.**

Tabela 8. Ultrassonografia: Medida da Espessura da Média-Íntima das carótidas dos sujeitos do estudo

Carótida esquerda	*n=87 (%)*
EMI média (média e SD)[1]	0,47 (0,08)
EMI média acima do p75 [2]	21 (24,1)
EMI máxima (média e SD) [3]	0,58 (0,10)
EMI máxima acima do p75 [4]	21 (24,1)
Carótida direita	
EMI média (média e SD) [5]	0,46 (0,07)
EMI média acima do p75 [6]	20 (23,0)
EMI máxima (média e SD) [7]	0,57 (0,09)
EMI máxima acima do p75 [8]	19 (21,8)
Média das Carótidas	
EMI (CE+CD) /2 [9]	0,47 (0,06)
EMI (CE+CD) /2 acima p75[10]	16 (18,4)

[1]EMI média da carótida esquerda, média e desvio padrão; [2]EMI média da CE média acima percentil (p) 75 (0,51 mm); [3]EMI máxima da CE média e desvio padrão; [4]EMI máxima da CE acima p 75 (0,63 mm); [5]EMI média da CD média e desvio padrão; [6]EMI média da CD acima do p 75 (0,50 mm); [7]EMI máxima CD média e desvio padrão; [8]EMI máxima da CD acima p 75 (0,62 mm); [9]Média das EMI (CE+CD)/2 media e desvio padrão; [10]Média das EMI (CE+CD) /2 acima que p 75 (0,50 mm).

As médias e os desvios padrões das EMI média e máxima da carótida esquerda foram 0,47 (± 0,08) e 0,58 (± 0,10) milímetros, respectivamente. As frequências das EMI média e máxima da carótida esquerda acima do p75 foram de 24,1% para as duas medidas (**Tabela 8**).

As médias e os desvios padrões das EMI média e máxima da carótida direita foram 0,46 (± 0,07) e 0,57 (± 0,09) milímetros, respectivamente. As frequências das EMI média e máxima da carótida direita acima do p75 foram de 23,0 %, e 21,8%, respectivamente (**Tabela 8**).

A média e o desvio padrão da EMI (CE+CD) /2 foi de 0,47 (± 0,06) milímetros. A frequência das médias das EMI (CE+CD) /2 acima do p75 foi de 18,4 % (**Tabela 8**).

As medidas da espessura da média-íntima (EMI) das carótidas em relação ao peso de nascimento se encontram registradas na **Tabela 9.**

Tabela 9. Ultrassonografia: Medida da Espessura da Média-Íntima das carótidas de acordo com o peso de nascimento

	Coeficiente de regressão (CR) / Intervalo de confiança (95%)		
	Peso baixo PN < 2.500 g	*Peso alto PN > 3.500 g*	*Peso de referência PN 2.500-3.500 g*
Carótida esquerda		*n=87*	
	n=16	*n=21*	*n=50*
EMI média (média e SD)[1]	-0,018 (-0,058 – 0,021)	0,013 (-0,022 – 0,050)	0,381 (0,246 – 0,515)
EMI média > p 75 [2]	-0,242 ** [-0,476 – (-0,008)]	-0,039 (-0,251 – 0,172)	0,371 (-0,409 – 1,151)
EMI máxima (média e SD) [3]	-0,025 (-0,077 – 0,027)	0,031 (-0,016 – 0,079)	0,463 (0,287 – 0,639)
EMI máxima > p 75 [4]	-0,035 (-0,280 – 0,208)	0,127 (-0,094 – 0,349)	0,183 (-0,632 – 0,998)
Carótida direita			
EMI média (média e SD) [5]	-0,003 (-0,039 – 0,032)	0,011 (-0,021 – 0,043)	0,385 (0,265 – 0,504)
EMI média > p 75 [6]	0,004 (-0,227 – 0, 236)	-0,029 (-0,240 – 0,181)	0,025 (-0,749 – 0,800)
EMI máxima (média e SD) [7]	-0,015 (-0,067 – 0, 035)	-0,003 (-0,049 – 0,043)	0,409 (0,238 – 0,580)
EMI máxima > p 75 [8]	-0,121 (-0,345 – 0,102)	0,011 (-0,191 – 0,215)	-0,380 (-1,127 – 0,367)
Média das Carótidas			
EMI (CE+CD) /2 [9]	-0,011 (-0,045 – 0,021)	0,012 (-0,017 – 0,043)	0,386 (0,274 – 0,497)
EMI (CE+CD) /2>p75[10]	-0,082 (-0,280 – 0,114)	0,015 (-0,164 – 0,194)	-0,195 (-0,854 – 0,464)

[1]EMI média da carótida esquerda (CE), média e desvio padrão; [2]EMI média da CE média acima percentil (p) 75 (0,51 mm); [3]EMI máxima da CE média e desvio padrão; [4]EMI máxima da CE acima p 75 (0,63 mm); [5]EMI média da carótida direita (CD) média e desvio padrão; [6]EMI média da CD acima do p 75 (0,50 mm); [7]EMI máxima CD média e desvio padrão; [8]EMI máxima da CD acima p 75 (0,62 mm); [9]Média das EMI (CE+CD)/2 media e desvio padrão; [10]Média das EMI (CE+CD) /2 acima p 75 (0,50 mm). ** p < 0,05.

Baixo peso ao nascer foi negativamente associado com a EMI média da carótida esquerda acima do p 75 (CR=-0,242, IC 95% [-0,476, -0,008] p<0,05).

Peso ao nascer maior do que 3.500 g. não foi correlacionado com os valores médios das EMI e tampouco com as frequências acima dos percentis 75 das carótidas direita e esquerda.

As medidas da Velocidade da Onda de Pulso (VOP) e do Eletrocardiograma (ECG) dos sujeitos do estudo se encontram registradas na **Tabela 10.**

Tabela 10. Medida da Velocidade da Onda de Pulso e Eletrocardiograma dos sujeitos do estudo

VOP[1]	*n=81 (%)*
VOP (média e desvio padrão)[2]	7,91 (1,12)
VOP maior 10 cm/s [3]	3 (3,7)
VOP maior p 75 [4]	20 (24,7)
ECG[5]	*n=81 (%)*
ECG alterado	12 (14,8)

[1]VOP: velocidade de onda de pulso; [2] VOP, média e desvio-padrão; [3]VOP maior 10 m/s; [4]VOP maior que percentil (p) 75, definida como maior de 8,55 m/s; [5]ECG: eletrocardiograma.

A média da VOP dos adultos do estudo foi 7,91 (± 1,12) m/s. Três indivíduos apresentaram VOP acima de 10 m/s. A frequência de VOP acima do percentil 75 foi observada em 24,7% dos participantes do estudo (**Tabela 10**).

Alterações no eletrocardiograma tais como pré-excitação ventricular, bloqueio atrioventricular, ritmo ectópico atrial, sobrecarga atrial esquerda, repolarização precoce, hipertrofia ventricular foram detectadas em 14,8% dos adultos participantes do estudo (**Tabela 10**).

As medidas da Velocidade da Onda de Pulso (VOP) e do Eletrocardiograma (ECG) em relação ao peso de nascimento se encontram sumarizadas na **Tabela 11.**

Tabela 11. Medida da Velocidade da Onda de Pulso e Eletrocardiogramas de acordo com o peso de nascimento

	*Coeficiente de regressão (*CR*) / Intervalo de confiança (95%)*		
	Peso baixo PN < 2.500 g	*Peso alto PN > 3.500 g*	*Peso de referência PN 2.500-3.500 g*
VOP[1]		*n=81*	
	n=14	*n=18*	*n=49*
VOP[2]	-0,051 (-0,709 – 0,607)	0,215 (-0,392 – 0,823)	6,760 (4,568 – 8,952)
VOP maior 10 cm/s[3]	-0,038 (-0,150 – 0,076)	0,027 (-0,077 – 0,131)	-0,041 (-0,418 – 0,335)
VOP maior p 75[4]	0,024 (-0,241 – 0,290)	-0,089 (-0,334 – 0,156)	0,147 (-0,737 – 1,033)
ECG[5]		*n=81*	
	n=14	*n=18*	*n=49*
ECG alterado	-0,102 (-0,309 – 0,104)	-0,033 (-0,228 – 0,161)	-0,638 (-1,337 – 0,060)

[1]VOP: velocidade de onda de pulso; [2] VOP, média e desvio-padrão; [3]VOP maior 10 m/s; [4]VOP maior que percentil (p) 75, definida como maior de 8,55 m/s; [5]ECG: eletrocardiograma.

Baixo peso ao nascer e peso de nascimento maior do que 3.500 g não foram correlacionados com a rigidez vascular pela VOP (**Tabela 11**).

Baixo peso ao nascer e peso de nascimento maior do que 3.500 g também não foram associados com a frequência de ECG alterados (**Tabela 11**).

5.2 Caracterização de acordo com o ganho de peso no primeiro ano de vida

Dados sobre o ganho de peso no primeiro ano de vida foram obtidos de 50 indivíduos dos 88 adultos participantes. O ganho de peso no primeiro ano de vida foi considerado insuficiente quando menor do que 6.300 gramas para o sexo masculino, e menor do que 5.700 gramas para o sexo feminino. O ganho de peso no primeiro ano de vida foi considerado adequado quando

igual ou maior do que 6.300 gramas para o sexo masculino, e igual ou maior do que 5.700 gramas para o sexo feminino, conforme valores de corte descritos no item 4.6.

O perfil antropométrico e as medidas da pressão arterial de acordo com o ganho de peso no primeiro ano de vida se encontram registrados na **Tabela 12**.

Tabela 12. Perfil antropométrico e medidas de pressão arterial de acordo com o ganho de peso no primeiro ano de vida

	Coeficiente de regressão (CR) / Intervalo de confiança (95%)	
	Ganho de peso insuficiente no 1º ano de vida	*Referência - Ganho de peso adequado no 1º ano de vida*
	n=50	
	n=21	*n=29*
IMC (Kg/m^2) [1]	-0,680 (-3,291 – 1,930)	25, 625 (14,475 - 36,776)
Estado nutricional (%) [2]		
IMC ≥ 25,0 Kg/m^2	-0,158 (-0,448 – 0,131)	0,389 (0,849 – 1,629)
IMC ≥ 30,0 Kg/m^2	-0,082 (-0,261 -0,096)	0,174 (-0,589 – 0,939)
CA (cm) (%) [3]	-4,711 (-13,735 – 4,312)	99,500 (60,968 – 138,031)
CA elevada (%) [4]	-0,209 (-0,485 – 0,067)	1,2451 (0,063 – 2,426)
RCQ [5]	-0,029 (-0,133 – 0,074)	0,941 (0,498 – 1,384)
RCQ elevada (%) [6]	-0,059 (-0,343 – 0,224)	0,399 (-0,811 – 1,611)
RCA[7]	-0,003 (-0,057 – 0,049)	0,542 (0,315 – 0,769)
RCA elevada [8]	-0,031 (-0,334 – 0,270)	0,847 (-0,444 – 2,138)
PAS (mm Hg) [9]	-2,805 (-8,402 – 2,791)	121,086 (97,188 – 144,984)
PAD (mm Hg) [10]	-1,050 (-5,532 – 3,431)	69,699 (50,562 – 88,836)
HA (mm Hg) [11]	0,075 (-0,102 – 0,254)	0,305 (-0,456 – 1,068)

[1]IMC: índice de massa corpórea, média e desvio padrão; [2]Estado nutricional definido por IMC: sobrepeso - IMC 25 a 29,9 Kg/m^2 e obesos - IMC ≥ 30 Kg/m^2; [3]CA: cintura abdominal, média e desvio padrão; [4]Definido como circunferência abdominal elevada quando acima de 102 cm para homens e acima de 88 cm para mulheres; [5]RCQ: relação cintura-quadril, média e desvio padrão; [6]RCQ definida como elevada quando entre 20-29 anos maior de 0,83 no sexo feminino e maior de 0,94 no masculino, e entre 30-39 anos maior de 0,84 no sexo feminino e maior de 0,96 no masculino; [7]RCA: relação cintura-altura, média e desvio padrão; [8]RCA definida como elevada quando maior do que 0,5; [9]PAS: pressão arterial sistólica, média e desvio padrão; [10]PAD: pressão arterial diastólica, média e desvio padrão ; [11]HA: hipertensão arterial, presença ou ausência, definido como referência à história médica de hipertensão arterial, ou uso de medicamentos para hipertensão arterial, ou PAS ≥ 140 ou PAD ≥ 90 mm de Hg.

O ganho de peso insuficiente no primeiro ano de vida não foi correlacionado com o perfil antropométrico e com as medidas de pressão arterial (**Tabela 12**).

O perfil metabólico e de risco cardiovascular em relação ao ganho de peso no primeiro ano de vida se encontram sumarizados na **Tabela 13**.

Tabela 13. Perfil metabólico e de risco cardiovascular de acordo com o ganho de peso no primeiro ano de vida

	*Coeficiente de regressão (*CR) */ Intervalo de confiança (95%)*	
	Ganho de peso insuficiente no 1º ano de vida	*Referência - Ganho de peso adequado no 1º ano de vida*
	n=50	
	n=21	*n=29*
Glicemia (mg/dl) [1]	1,644 (-1,923 – 5,212)	82,713 (67,479 – 97,948)
Colesterol total (mg/dl) [1]	3,012 (-17,729 – 23,755)	157,783 (69,217 – 246,350)
LDL-colesterol (mg/dl) [1]	1,805 (-13,285 – 16,896)	105,077 (40,642 – 169,512)
HDL-colesterol (mg/dl) [1]	0,862 (-5,113 – 6,838)	45,658 (20,142 – 71,174)
Triglicérides (mg/dl) [1]	-4,264 (-43,545 – 35,015)	-1,601 (-1,693 – 1,661)
LDL-c elevado [2]	0,002 (-0,113 – 0,118)	0,413 (-0,082 – 0,910)
HDL-c < 40 mg/dl (%)	-0,034 (-0,192 – 0,124)	-0,178 (-0,855 – 0,498)
TG > 150 mg/dl (%)	-0,048 (-0,313 – 0,215)	0,282 (-0,847 – 1,411)
Dislipidemia [3]	0,005 (-0,278 – 0,267)	0,322 (-0,843 – 1,488)
Síndrome Metabólica [4] (%)	-0,172 * (-0,349 – 0,004)	-0,419 (-1,176 – 0,336)

[1]Média (desvio-padrão); [2]Para indivíduos com DCV aterosclerótica estabelecida ou diabetes melito ou ERF > 20% a meta de LDL-c é < 100 mg/dl. Para indivíduos com ERF de 10 a 20%, a meta do LDL-c é < 130 mg/dl e, para aqueles com ERF < 10%, a meta é < 160 mg/dl; [3]Dislipidemia definida como valores de TG ≥ 150 mg/dl, ou HDL-c < 40 mg/dl, ou LDL-c maior de 160 mg para o baixo risco no ERF; [4]Síndrome metabólica definida (*NCEP ATP III*) como a presença de 3 ou mais dos critérios: ↑ CA (mulheres > 88cm e homens > 102 cm); ↑ TG ≥ 150 mg/dl; ↓ HDL-colesterol menor 40 mg/dl para homens e menor de 50 mg/dl para mulheres; ↑ níveis pressóricos de PAS ≥ 130 mm HG e/ou PAD ≥ 85 mm Hg, e ↑ glicemia de jejum maior de 100 mg/dl. * p < 0,1.

O ganho de peso insuficiente no primeiro ano de vida não foi correlacionado com o perfil metabólico dos adultos da pesquisa (**Tabela 13**).

O estudo da medida da gordura abdominal e da gordura hepática pela ultrassonografia em relação ao ganho de peso no primeiro ano de vida se encontra registrado na **Tabela 14**.

Tabela 14. Ultrassonografia: Medida da Gordura Abdominal e hepática de acordo com o ganho de peso no primeiro ano de vida

	*Coeficiente de regressão (*CR*) / Intervalo de confiança (95%)*	
	Ganho de peso insuficiente no 1º ano de vida	*Referência - Ganho de peso adequado no 1º ano de vida*
	n=50	
MEGA	*n=21*	*n=29*
Mínima (média e SD) [1]	-2,205 (-6,628 – 2,216)	17,899 (-0,983 – 36,782)
Mínima acima do p75 [2]	-0,107 (-0,384 – 0,169)	0,421 (-0,762 – 1,605)
Máxima (média e SD) [1]	-2,940 (-11,088 – 5,207)	33,962 (-0,827 – 68,753)
Máxima acima do p75 [3]	-0,164 (-0,432 – 0,102)	0,788 (-0,354 – 1,931)
MEGA peritonal		
Peritonal (média e SD) [1]	-0,633 (-3,290 – 2,023)	13,219 (1,874 – 24,564)
Peritonal acima do p75 [4]	0,900 (0,153 – 0,333)	-0,073 (-1,112 – 0.965)
Avaliação hepática		
Lobo Direito (média e SD) [1]	-2,382 (-7,407 – 2,641)	79,956 (58,502 – 101,411)
Lobo Direito aumentado [5]	-0,048 (-0,159 – 0,062)	-0,243 (-0,716 – 0,229)
Lobo Direito acima do p75 [6]	0,037 (-0,181 – 0,256)	-0,672 (-1,608 – 0,263)
Alteração ecogenicidade	-0,197 * (-0,411 – 0,016)	-0,040 (-0,952 – 0,871)

[1]Média e SD (desvio-padrão); [2]Medida da Gordura Abdominal (MEGA) mínima acima do p75 (13,9 mm); [3]MEGA máxima acima do p75 (29,3 mm); [4]MEGA peritonial acima do p75 (16,4 mm); [5]Medida Lobo Direito aumentado definido como maior de 119,5 mm para o sexo masculino e maior de 109,5 mm para o feminino; [6]Medida Lobo Direito acima do p75 (102,9 mm). * $p < 0,1$

O ganho de peso insuficiente no primeiro ano de vida não foi correlacionado com a medida da gordura abdominal e da gordura hepática através da ultrassonografia, nesta pesquisa como mostrado na **Tabela 14**.

O estudo da medida da espessura da média-íntima (EMI) das carótidas de acordo com o ganho de peso no primeiro ano de vida se encontra mostrada na **Tabela 15**.

Tabela 15. Ultrassonografia: Medida da Espessura da Média-Íntima das carótidas de acordo com o ganho de peso no primeiro ano de vida

	*Coeficiente de regressão (*CR) */ Intervalo de confiança (95%)*	
	Ganho de peso insuficiente no 1º ano de vida	*Referência - Ganho de peso adequado no 1º ano de vida*
	n=50	
Carótida esquerda	*n=21*	*n=29*
EMI média (média e SD)[1]	-0,046 ** [-0,086 – (-0,006)]	-0,357 (0,185 – 0,529)
EMI média acima do p75 [2]	-0,253 ** [-0,487 – (-0,018)]	0,421 (-0,579 – 1,422)
EMI máxima (média e SD) [3]	-0,044 (-0,097 – 0,009)	0,404 (0,175 – 0,632)
EMI máxima acima do p75 [4]	-0,114 (-0,359 – 0,130)	0,157 (-0,889 – 1,204)
Carótida direita		
EMI média (média e SD) [5]	-0,029 (-0,068 - 0,010)	0,386 (0,217 – 0,555)
EMI média acima p75 [6]	0,031 (-0,219 – 0,282)	-0,278 (-1,350 – 0,794)
EMI máxima (média e SD) [7]	-0,051 * (-0,109 – 0,007)	0,434 (0,185 – 0,682)
EMI máxima acima do p75 [8]	-0,068 (-0,314 – 0,177)	-0,456 (-1,506 – 0,592)
Média das Carótidas		
EMI (CE+CD) /2 [9]	-0,038 ** [-0,073 – (-0,002)	0,375 (0,222 – 0,528)
EMI (CE+CD) /2acimap75[10]	-0,241 ** [-0,442 – (-0,041)]	-0,147 (-1,002 – 0,707)

[1]EMI média da carótida esquerda (CE), média e desvio padrão; [2]EMI média da CE média acima percentil (p) 75 (0,51 mm); [3]EMI máxima da CE média e desvio padrão; [4]EMI máxima da CE acima p 75 (0,63 mm); [5]EMI média da carótida direita (CD) média e desvio padrão; [6]EMI média da CD acima do p 75 (0,50 mm); [7]EMI máxima CD média e desvio padrão; [8]EMI máxima da CD acima p 75 (0,62 mm); [9]Média das EMI (CE+CD)/2 media e desvio padrão; [10]Média das EMI (CE+CD) /2 acima que p 75 (0,50 mm). * p < 0,1; ** p < 0,05.

O ganho de peso insuficiente no primeiro ano de vida foi negativamente correlacionado com valores da EMI média da carótida esquerda (CR=-0,046, IC 95% [-0,086, -0,006] p<0,05), frequência da EMI

média da carótida esquerda acima do p75 (CR=-0,253, IC 95% [-0,487, -0,018] p<0,05), valores da EMI média da (CE+CD) /2 (CR=-0,038, IC 95% [-0,073,-0,002] p<0,05), e com a frequência da EMI média (CE+CD) /2 acima do p75 (CR=-0,241, IC 95% [-0,442,-0,041] p<0,05).

O estudo da VOP e do ECG de acordo com o ganho de peso no primeiro ano de vida se encontra sumarizado na **Tabela 16**.

Tabela 16. Medida da Velocidade da Onda de Pulso e Eletrocardiogramas de acordo com o ganho de peso no primeiro ano de vida

	*Coeficiente de regressão (*CR) / *Intervalo de confiança (95%)*	
	Ganho de peso insuficiente no 1º ano de vida	*Referência - Ganho de peso adequado no 1º ano de vida*
VOP[1]	*n=48*	
	n=19	*n=29*
VOP média e desvio padrão[2]	0,177 (-0,546 – 0,902)	6,984 (3,967 – 10,001)
VOP maior 10 m/s[3]	0,001 (-0,139 – 0,143)	-0,183 (-0,773 – 0,405)
maior p 75[4]	0,171 (-0,097 -0,441)	0,221 (-0,899 – 1,342)
ECG[5]	*n=47*	
	n=19	*n=28*
ECG alterado	-0,704 (-0,253 - 0,112)	-0,641 (-1,407 - 0,124)

[1]VOP: velocidade de onda de pulso; [2] VOP, média e desvio-padrão; [3]VOP maior 10 m/s; [4]VOP maior que percentil (p) 75, definida como maior de 8,55 m/s; [5]ECG: eletrocardiograma.

O ganho de peso insuficiente no primeiro ano de vida não foi correlacionado com as medidas de VOP e tampouco com a frequência de ECG alterados (**Tabela 16**).

No **Quadro 1** se encontram sumarizados os achados estatisticamente signiticantes do estudo.

Quadro 1. Sumário dos achados estatisticamente significantes do estudo

Relações entre antropometria e pressão arterial com peso de nascimento e com ganho de peso no primeiro ano de vida:

- Baixo peso ao nascer, ou menor do que 2.500 gramas:
  - Negativamente associado com RCQ elevada (CR=-0,323, IC 95% [-0,571,-0,075] p<0,05) e com os níveis de PAD (CR=-4,744, IC 95% [-9,017,-0,470] p<0,05),
- Peso de nascimento maior do que 3.500 gramas:
  - Positivamente associado com IMC (CR=2,832, IC 95% [0,433, 5,232] p<0,05), IMC ≥ 25,0 kg/m^2, (CR=0,317, IC 95% [0,782, 0,557] p<0,05), cintura abdominal elevada (CR=0,284, IC 95% [0,054, 0,513] p<0,05), e RCQ elevada (CR=0,280, IC 95% [0,054, 0,505] p<0,05).
- Ganho de peso insuficiente no primeiro ano de vida:
  - Não se relacionou com parâmetros antropométricos e tampouco com pressão arterial

Relações entre perfil metabólico com peso de nascimento e com ganho de peso no primeiro ano de vida:

- Baixo peso ao nascer, ou menor que 2.500 g:
  - Negativamente correlacionado com frequência de HDL-colesterol reduzida (CR=-0,272, IC 95% [-0,516,-0,029] p<0,05).
- Peso de nascimento maior do que 3.500 gramas:
  - Positivamente associado com valores médios glicemia jejum (CR=3,808, IC 95% [0,558, 7,058] p<0,05).
- Baixo peso ao nascer / Peso de nascimento maior do que 3.500 gramas / Ganho de peso insuficiente no primeiro ano de vida:
  - Não correlacionados com valores médios do colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides e tampouco com frequências de LDL-colesterol e triglicérides elevadas, diagnóstico de dislipidemia e síndrome metabólica.

Relações entre a aterosclerose subclínica do adulto detectada pela ultrassonografia da parede abdominal, fígado e espessura da média-íntima das carótidas com peso de nascimento e com ganho de peso no primeiro ano de vida:

- Peso de nascimento maior do que 3.500 gramas:
  - Positivamente associado com valores da MEGA mínima (CR=4,354, IC 95% [0,821, 7,888] p<0,05), valores da MEGA máxima (CR=7,095, IC 95% [0,608, 13,583] p<0,05), tamanho do lobo direito do fígado (CR=6,896, IC 95% [1,946, 11,847] p<0,01), e com a frequência do lobo direito do fígado acima do percentil 75 (CR=0,361, IC 95% [0,169, 0,552] p<0,01).
- Baixo peso ao nascer:
  - Negativamente correlacionado com frequência da espessura da média-íntima (EMI) média da carótida esquerda acima do p75 (CR=-0,242, IC 95% [-0,476,-0,008] p<0,05),
- Peso de nascimento maior do que 3.500 gramas:
  - Não associado com a espessura da média-íntima (EMI) média das carótidas direita e esquerda,
- Ganho de peso insuficiente no primeiro ano de vida:
  - Negativamente correlacionado com valores do EMI média da carótida esquerda (CR=-0,046, IC 95% [-0,086,-0,006] p<0,05), frequência da EMI média acima do percentil 75 (CR=-0,253, IC 95% [-0,487, -0,018] p<0,05), valores da média das EMI das carótidas esquerda e direita (CR=-0,038, IC 95% [-0,073,-0,002] p<0,05), e com frequência da média das EMI das carótidas esquerda e direita acima do percentil 75 (CR=-0,241, IC 95% [-0,442, -0,041] p<0,05).

Relações entre a aterosclerose subclínica do adulto detectada pelos métodos gráficos com peso de nascimento e com ganho de peso no primeiro ano de vida

- Baixo peso ao nascer e peso de nascimento maior do que 3.500 gramas:
  - Não correlacionados com rigidez vascular avaliada pela VOP e tampouco com frequência de ECG alterados,
- Ganho de peso insuficiente no primeiro ano de vida:
  - Não relacionado com a rigidez vascular avaliada pela VOP e tampouco com a frequência de ECG alterados.

6 DISCUSSÃO

Os indivíduos integrantes do estudo são adultos jovens, com idade média de 25,5 anos, com seguimento atual no do Setor da Saúde dos Adultos do CSE, mas, com registro na Pediatria, na Saúde da Criança desde a infância.

A caracterização dos aspectos sociodemográficos dos adultos sujeitos do estudo, mostra predomínio do gênero feminino, confirmando a informação, de que as mulheres, de modo geral, utilizam mais os serviços de saúde do que os homens, seja pelas variações no perfil de necessidades de saúde entre os gêneros, como as demandas associadas à gravidez e ao parto, seja pelo maior interesse das mulheres com relação à própria saúde[97, 98].

A etnia referida pelos participantes se assemelha à descrita pelo Censo Demográfico de 2010[99].

Quanto à escolaridade, houve um predomínio do curso médio completo em 62,5% dos indivíduos, seguido do curso superior em 11,5%, fundamental completo em 5%, e 12,5% de analfabetos, fundamental incompleto e não informado, semelhante aos dados publicados pela Saúde Brasil 2004[100].

A renda familiar *per capita* mostrou um predomínio de 64,8% dos usuários com renda de até um salário mínimo. O Censo Demográfico de 2010 mostra que embora a média nacional de rendimento domiciliar *per capita* fosse de R$ 688 em 2010, 25% da população recebia até R$ 188 e

metade dos brasileiros recebia até R$ 375, valores menores do que o salário mínimo daquele ano (R$ 510), portanto, com os adultos do estudo com renda *per capita* dentro da média nacional[99], mas muito aquém da renda dos países desenvolvidos[101]. Forsdahl observou correlação entre a mortalidade por doença cardíaca coronária e as taxas de mortalidade infantil, sugerindo que a pobreza na infância poderia causar danos permanentes, talvez por deficiência nutricional, com aumento da vulnerabilidade para doença ao longo da vida adulta[18].

Entre os participantes do estudo, o peso de nascimento apresentou uma média de 3.048 g (± 0.547), com frequência de 18,2 % de baixo peso de nascimento (menor de 2.500g) e de 25,0% de nascidos com 3.500g ou mais. No Brasil, estudos populacionais mostram que a média atual do peso ao nascer é de 3.168 gramas, com 8,4% de nascimentos de recém nascidos com baixo peso[102]. Valores médios do peso ao nascer menores, e maiores taxas de recém-nascidos com baixo peso, podem ser justificadas pelo fato dos indivíduos do estudo terem nascidos há duas ou três décadas.

As características relacionadas com o estilo de vida tem grande impacto na saúde do indivíduo e em especial na determinação da doença cardiovascular. As variáveis de saúde dos adultos participantes do estudo relacionadas com a presença de fatores de risco para a doença cardiovascular mostraram altos índices de tabagismo, de 23,9%, acima das médias mundial e nacional[103, 104]. Atualmente, a frequência de fumantes no Brasil é de 14,8%, sendo maior no sexo masculino, com menor frequência deste hábito entre menores de 25 anos e naqueles com escolaridade maior[104].

O hábito tabágico é considerado como fator de risco para seis das oito causas de morte no mundo atual, matando uma pessoa a cada seis segundos[103]. Nos países desenvolvidos do mundo ocidental, este hábito é referido por 30% da população, e relacionado com 35% das mortes por DCV[103].

A literatura indica que o consumo moderado de bebidas alcoólicas pode se comportar como fator de proteção para mortalidade por todas as causas, principalmente por seu efeito redutor sobre as doenças cardiovasculares, enquanto o consumo abusivo traz inúmeras consequências negativas para a saúde e qualidade de vida. Nesse estudo, o consumo abusivo referido de bebidas alcoólicas foi de 10,2%, abaixo da média registrada no país, de 18,0%[104, 105].

Foi registrada a referência ao abuso de drogas em 5,7% dos indivíduos do estudo, com a consideração de que substâncias de abuso são fatores de risco para DCV em adultos jovens[106, 107]. Estima-se que cerca de 230 milhões de pessoas, ou 5 por cento da população mundial adulta, fizeram uso de drogas pelo menos uma vez em 2010[106, 107].

As transições demográfica, nutricional e epidemiológica iniciadas no século passado determinaram perfil de risco em que as doenças crônicas não transmissíveis como a hipertensão arterial, diabetes melito, dislipidemia e a DCV passaram a assumir proporções assustadoras. Apesar do grupo do estudo ser de adultos jovens, foi detectado antecedente pessoal referido de hipertensão arterial em 6,8% dos indivíduos, enquanto que no Brasil, o conjunto da população adulta apresenta frequência de 22,7% de diagnóstico médico deste agravo[104, 105].

No Brasil, a dislipidemia é diagnosticada em 16,9% da população, enquanto os adultos do estudo fizeram referência ao antecedente de dislipidemia em somente 2,3% indivíduos, o que nos leva ao questionamento sobre a falta de informação de ter ou não dislipidemia, relacionada com a presença ou não da dislipidemia familiar[104, 105].

Nenhum participante do estudo referiu antecedente pessoal de diabetes melito, enquanto estatísticas nacionais registram a frequência deste diagnóstico em 5,6% dos indivíduos nesta faixa etária[104, 105]. Este dado pode ser devido ao pequeno número de indivíduos do estudo ou à desinformação sobre a presença ou não da intolerância à glicose ou diabetes melito.

Indivíduos com morbidade psiquiátrica apresentam risco cardiovascular diferenciado[108-110]. Neste estudo observou-se 8,0% dos indivíduos com esse diagnóstico.

O excesso de peso está relacionado com maior mortalidade por todas as causas, e em especial com a doença cardiovascular e seus fatores de risco, como diabetes melito e hipertensão arterial[111].

A população de adultos do estudo mostrou frequência de peso excessivo (IMC ≥ 25,0 kg/m^2) em 37,5% dos participantes, taxas menores do que a dos 48,5% observada no conjunto da população adulta observada no Brasil[105], provavelmente relacionada com seguimento adequado orientado para a prevenção do problema.

O estudo da relação entre o perfil antropométrico dos adultos e o peso de nascimento mostrou que somente o peso de nascimento maior do que

3.500 gramas ao nascer foi positivamente associado com a média do IMC ($p<0,05$) e com a frequência de peso excessivo ($p<0,05$). O ganho de peso insuficiente no primeiro ano de vida não foi correlacionado com o IMC dos adultos do estudo.

Vários estudos epidemiológicos tem mostrado a relação entre peso ao nascer e IMC na vida adulta, indicando as origens desenvolvimentistas da obesidade[112-116]. Esta relação com o peso de nascimento tem sido descrita como linear, que se move em forma de U com o aumento da idade[117-119]. Inicialmente, a hipótese sobre as origens desenvolvimentistas da saúde e da doença proposta por Barker demonstrou inúmeras observações científicas implicando a desnutrição fetal e/ou o baixo peso ao nascer com influências epigenéticas associadas com o desenvolvimento de doenças crônicas comuns, como hipertensão, doença renal, doença cardiovascular (DCV), diabetes, e outras anormalidades metabólicas[20-22].

Estudos recentes têm demonstrado forte associação entre distúrbios metabólicos dos adultos e adiposidade neonatal, reforçando a discussão de que nascer com peso maior pode se associar com maior adiposidade na vida adulta[45-47, 120]. Diante do aumento da prevalência da obesidade, uma variante da hipótese original de Barker foi formulada, onde a nutrição excessiva e ou o ganho de peso materno excessivo durante a gestação poderiam se associar com obesidade e condições afins na idade adulta[121-126]. Assim, a direção e a força da relação entre peso ao nascer elevado e risco de peso excessivo na vida adulta passou a ser considerado muito recentemente. De acordo com este conceito, o excesso de peso corporal

materno ou ganho excessivo de peso na gravidez perturbaria o ambiente intrauterino durante o desenvolvimento fetal, produzindo alterações permanentes no hipotálamo, células das ilhotas pancreáticas, tecido adiposo ou outros sistemas biológicos que regulam o peso corporal. Vários estudos animais, com alterações na dieta materna e desfecho na prole suportam a base experimental desta hipótese[127, 128]. Em humanos, o elevado peso ao nascer prevê índice de massa corporal (IMC) e resultados adversos para a saúde mais tarde na vida[129-131].

Meta-análise quantitativa e qualitativa recente, com 643.902 indivíduos, objetivou caracterizar uma abordagem crítica das origens fetais[132.]. O conjunto de dados da meta-análise, o mais longo e maior analisado até o momento, mostra com alta consistência que o aumento do peso ao nascer (> 4.000 gramas) pode levar a uma duplicação do risco de peso excessivo a longo tempo, independentemente da origem geográfica/étnica, gênero, estado sócio-econômico, e peso dos pais[132]. No contexto da "síndrome do bebê pequeno" e da hipótese relacionada às “origens fetais”[33, 41, 43] tem sido afirmado que o baixo peso ao nascer é um fator de risco para doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2, como mostrado por revisões sistemáticas e meta-análises, com resultados mistos[120, 133-134], bem como para o desenvolvimento do sobrepeso/obesidade, ou seja , um dos fatores determinantes do risco cardiometabolico mais importante[125-127.] Curiosamente, os resultados desta meta-análise[132] não apoiam esta afirmação, com o efeito "obesogênico", do baixo peso ao nascer não tendo sido observado nestes estudos. Por outro lado, estes estudos encontraram o efeito de que peso ao nascer elevado se

relacionava com risco maior de excesso de peso mais tarde, independentemente do ganho de peso precoce. Assim, o estudo afirma que, em todo o espectro do peso ao nascer existe uma relação positiva linear com o risco de excesso de peso mais tarde[132].

O IMC é usado por refletir a gordura corpórea total, com as cintura abdominal (CA), relação cintura quadril (RCQ) e a relação cintura-altura (RCA) indicadas para avaliar a gordura corporal central. Maiores CA, RCQ e a RCA são independentemente associadas com aumento significativo da DCV, mesmo após ajuste para o IMC[88, 89], com os indivíduos do estudo mostrando importante obesidade central no que se refere às CA, RCQ e RCA elevadas, respectivamente, 29,5%, 46,6% e 51,1%.

Nesse estudo, o baixo peso ao nascer foi negativamento correlacionado com a relação cintura-quadril elevada. Também foi observado que nascer com peso maior do que 3.500 gramas foi positivamente associado com CA, RCQ e RCA elevadas. Na literatura, o baixo peso ao nascer tem sido associado com adiposidade central, independentemente do tamanho do corpo[135.]. Por sua vez, peso de nascimento elevado, sem qualquer outra anormalidade perinatal não mostrou associação positiva com a adiposidade central, com os indivíduos que nasceram com pesos maiores podendo ter um tamanho maior mais tarde na vida, mas com composição corporal harmônica e distribuição de gordura corporal adequada[135.].

A hipertensão arterial foi diagnosticada em 12,5% dos adultos da pesquisa, contrastando com a prevalência acima de 30% entre adultos no nosso país[136]. Neste estudo, o baixo peso ao nascer foi inversamente

relacionado com valores médios da pressão arterial diastólica, sem no entanto se associar ao diagnóstico de hipertensão arterial. Ganho de peso insuficiente no primeiro ano de vida também não foi correlacionado com o diagnóstico da hipertensão arterial.

Pessoas que foram pequenas ao nascimento devido à privação intrauterina grave, e ao fato de permaneceram pequenas assim durante a infância apresentam redução do número de nefrons e da função renal, o que pode ser relacionado com o início da hipertensão arterial[137, 138]. A literatura sugere que a restrição intrauterina com reflexos no peso ao nascer pode afetar não somente os níveis pressóricos, sendo negativa e significantemente associada com os níveis de pressão arterial na vida adulta, mas também com a magnitude das flutuações da pressão arterial individual ao longo do tempo, através da programação fetal atuando nos mecanismos de regulação da mesma[137, 138].

O estudo da relação entre o perfil metabólico e risco cardiovascular dos adultos mostrou que nenhum adulto tinha diagnóstico de diabetes melito, e 29,5% apresentavam dislipidemia.

O estudo da relação entre o perfil metabólico e risco cardiovascular dos adultos e o peso de nascimento revelou que baixo peso ao nascer foi negativamente correlacionado com a frequência de HDL-colesterol reduzida. Peso de nascimento maior do que 3.500 g. não foi correlacionado com valores médios do colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e de triglicérides. Peso de nascimento maior de 3.500 g. também não foi associado com as frequências de LDL-colesterol e triglicérides elevadas, diagnóstico de dislipidemia e síndrome metabólica.

Os primeiros estudos sobre as origens fetais da dislipidemia indicavam que o baixo peso ao nascer se associava ao perfil lipídico aterogênico na idade adulta[139-141]. No entanto, estudos subsequentes têm fornecido apenas um fraco suporte para o peso ao nascer como determinante dos níveis lipídicos adultos[133, 142]. A associação entre o baixo peso ao nascer e o colesterol total de adultos parece ser pequena demais para ter significado clínico, como concluiu a revisão de literatura realizada por *Huxley et al*.[133]. Em relação ao LDL-colesterol e ao HDL-colesterol, os resultados são inconsistentes, não só em relação à força, mas também em relação à direção da associação, como apontado em revisão de *Lauren et al*.[142]. Os triglicérides parecem ser os lípides séricos que proporcionam o apoio mais consistente à hipótese das origens fetais da dislipidemia[142].

Estudos mais recentes relatam relações fracas entre peso ao nascer e os níveis séricos de lipídios nos adultos[143]. A literatura enfatiza que o acúmulo de circunstâncias sociais adversas ao longo da vida deve ser relevante para a dislipidemia e níveis séricos de alguns lipídeos na idade adulta, enquanto as contribuições do peso ao nascer parecem inconsistentes quando presentes, eclipsado pela forte contribuição de exposições acumuladas no curso da vida[144].

Peso de nascimento maior do que 3.500 gramas foi positivamente associado com valores médios da glicemia de jejum ($p<0,05$), não havendo relação entre os níveis glicêmicos e o baixo peso ao nascer. Isto talvez possa ser explicado pela associação entre o peso ao nascer e o diabetes tipo 2 do adulto ser mais frequente em ambos os extremos do peso de

nascimento, formando a curva em “U” de risco para diabetes[145, 146]. Ganho de peso insuficiente no primeiro ano de vida também não foi correlacionado com alterações do metabolismo glicídico e tampouco lipídico nos adultos do estudo.

Nesse estudo, mesmo se tratando de jovens adultos, a síndrome metabólica estava presente em 8,0% dos indivíduos, com ênfase na associação entre síndrome metabólica e o risco aumentado de DCV. O peso ao nascer, tampouco o ganho de peso insuficiente no primeiro ano de vida não foram correlacionados com o diagnóstico da síndrome metabólica.

Jovens adultos com obesidade abdominal quantificada pelo ultrassom são mais susceptíveis de apresentar aterosclerose subclínica, contribuindo para o aumento do risco de DCV mais tarde na vida[147, 148].

A avaliação da aterosclerose subclínica no adulto, detectada pela ultrassonografia da parede abdominal, mostrou frequências das MEGA mínima, máxima e peritonial acima do percentil 75 de 24,7%, 24,7% e 24,1%, respectivamente, entre os adultos participantes do estudo.

O estudo das relações entre a aterosclerose subclínica do adulto detectada pela ultrassonografia da parede abdominal e o peso de nascimento mostrou que o peso de nascimento acima de 3.500 gramas foi positivamente associado com valores médios da medida da gordura abdominal mínima e valores médios da medida da gordura abdominal máxima. Segundo a literatura, a gordura subcutânea parece ser mais fortemente relacionada com a gordura corporal total, enquanto que a gordura visceral é mais fortemente relacionada

ao IMC, circunferência abdominal e gordura abdominal total[149], sendo que associação entre o peso ao nascer e gordura visceral pode ser modificada pelo IMC[149]. Baixo peso ao nascer e ganho de peso insuficiente no primeiro ano de vida não foram correlacionados com aumento da gordura da parede abdominal nos adultos do estudo.

Na avaliação da gordura visceral ou hepática do grupo de jovens adultos desta investigação, o ultrassom hepático detectou 24,1% dos participantes com lobo direito do fígado acima do percentil 75. Também foi observado que 18,4% dos indivíduos apresentaram alteração da ecogenicidade, entendido como deposição gordurosa no fígado.

Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) tem sido relacionada com distúrbios metabólicos e aterosclerose subclínica, frequentemente acompanhada de alteração da função hepática[147, 148]. O aumento da gordura visceral é relacionado com resistência à insulina, enquanto a adiposidade subcutânea é mais fortemente associada com as concentrações circulantes de leptina e obesidade generalizada[150].

O estudo das relações entre a aterosclerose subclínica do adulto detectada pela ultrassonografia hepática e o peso de nascimento mostrou que o baixo peso ao nascer não foi correlacionado com as medidas da gordura visceral. Peso ao nascer maior do que 3.500 gramas foi positivamente associado com o tamanho médio do lobo direito do fígado, e com a frequência do lobo direito do fígado acima do percentil 75. Ganho de peso insuficiente no primeiro ano de vida não foi correlacionado com aumento da gordura visceral nos adultos do estudo.

No entanto, vários estudos têm mostrado associação inversa entre peso ao nascer e adiposidade abdominal ou de tronco em crianças e adultos[151, 152]. A literatura fornece suporte à hipótese de que a subnutrição no útero, refletido pelo peso baixo ao nascer, é associado com menor dimensão global do corpo na infância, mas com aumento da propensão para adiposidade abdominal, predominantemente na forma de gordura subcutânea sugerindo um efeito direto do ambiente intrauterino sobre a deposição de gordura subcutânea abdominal, suportando a hipótese de que a padronização da adiposidade é programada no útero[153]. No entanto, outros estudos têm mostrado uma relação em forma de U entre peso de nascimento e adiposidade abdominal[154, 155].

A literatura sugere também que fatores que afetam o crescimento intrauterino podem favorecer a propensão para lesões no fígado adulto[156], com o peso de nascimento inversamente associado com a gordura visceral ao invés da gordura subcutânea abdominal em adultos, somente após o ajuste para o IMC do adulto. A dependência desta associação sobre o ajuste para o IMC pode ser interpretada como apoio à hipótese de que o rápido ganho de peso pós-natal, ao invés de somente o baixo peso ao nascer isoladamente, promova o acúmulo de gordura visceral[149]. Desta forma, o alto peso de nascimento associado com a adiposidade visceral pode estar relacionado ao IMC dos adultos da pesquisa.

O aumento da espessura média-íntima (EMI) das carótidas é associado a vários fatores de risco cardiovasculares e podem orientar para o diagnóstico da doença cardiovascular[157].

Apesar do grupo do estudo ser de jovens adultos, houve alteração em 24,1% dos indivíduos, quando se considerou como aumentado valores da EMI média e máxima da carótida esquerda acima do p75. Na carótida direita, as frequências das EMI média e máxima acima do percentil 75 foram de 23,0% e 21,8%, respectivamente. E, quando se considerou a média entre os valores de EMI das duas carótidas (CE+CD) /2 acima do percentil 75, os valores foram de 18,4 %.

O estudo das relações entre a ultrassonografia das carótidas e o peso de nascimento mostrou que o baixo peso ao nascer e o peso de nascimento maior do que 3.500 gramas não foram correlacionados com as medidas da espessura da média-íntima (EMI) das carótidas direita, esquerda, e tampouco com as médias das EMI. Ganho de peso insuficiente no primeiro ano de vida foi negativamente correlacionado com valores do EMI média da carótida esquerda, frequência da EMI média acima do percentil 75, valores da EMI média da (CE+CD) /2 ($p < 0,05$), e com a frequência da EMI média (CE+CD) /2 acima do percentil 75 ($p < 0,05$).

Estudos apontaram forte relação entre a EMI e o peso ao nascer[158, 159]. O baixo peso ao nascer parece ser fator de risco independente para a aterosclerose, medida pela EMI. Isto parece ser relacionado com vários mecanismos, como a influência do retardo do crescimento intrauterino sobre a estrutura da artéria, determinando disfunção endotelial e interferência na intensidade dos processos inflamatórios relacionados com a aterosclerose[158, 159].

A média da VOP dos adultos do estudo foi 7,91 (± 1,12) m/s, com a frequência de VOP acima do percentil 75 encontrada em 24,7% dos participantes do estudo.

O estudo das relações entre a VOP e peso de nascimento mostrou que o baixo peso ao nascer e o peso de nascimento maior de 3.500 gramas não foram correlacionados com a velocidade de onda de pulso. Ganho de peso insuficiente no primeiro ano de vida também não foi correlacionado com a VOP.

A literatura relata que o baixo peso ao nascer pode ser associado com hemodinâmica alterada em adultos jovens, com tais alterações impulsionadas por outros fatores, como a trajetória de crescimento ou o tamanho do corpo do adulto, ao invés de intrínsecas mudanças estruturais dentro das grandes artérias elásticas[160, 161].

Na avaliação dos ECG dos adultos estudados foram observadas alterações (disturbios da repolarização, condução, bloqueios e sobrecargas)[79-81] em 14,8% dos indivíduos.

O estudo das relações entre os eletrocardiogramas e peso de nascimento mostrou que o baixo peso ao nascer e peso de nascimento acima de 3.500 gramas não foram correlacionados com ECG alterados. Ganho de peso insuficiente no primeiro ano de vida também não foi correlacionado com ECG alterados.

Há evidência clara de que pessoas que desenvolvem a doença cardiovascular e suas comorbidades, como o diabetes melito tipo 2, cresceram de forma diferente das pessoas normais[52]. Elas tendem a crescer lentamente no útero, de modo que os seus pesos ao nascimento se localizam na extremidade inferior do intervalo normal[52]. Além disso, elas

tendem a permanecer pequenas nos dois primeiros anos depois do nascimento ao longo da infância[52]. No entanto, depois desse período, se elas ganham peso e o IMC aumenta rapidamente, submetendo o organismo ao novo estresse com a trajetória de crescimento rápida, mudanças permanentes no metabolismo são estabelecidas, se relacionando com o surgimento da doença crônica no adulto[52].

O estabelecimento da aterosclerose envolve vários fatores de risco, como a obesidade, o estilo de vida sedentário, o peso de nascimento, trajetória do crescimento e fatores genéticos, com manifestação clínica somente na quarta ou quinta década na vida adulta, mesmo que já se tenham alterações anatomopatológicas, precocemente, na infância e mesmo no período pré-natal[6-13, 122-127, 158-161].

Em relação a esse estudo, pode ser sugerida a reavaliação futura desses mesmos adultos dentro de dez anos, até pelo fato do número de fatores de risco dentro do grupo de adultos estudados ser considerável, com a busca de novos resultados, que associem a presença da aterosclerose subclínica e o peso de nascimento e o com um ano de idade.

7 CONCLUSÕES

A caracterização dos aspectos sociodemográficos dos indivíduos do estudo revelou que o grupo tem a mesma distribuição da população brasileira: etnia afrodescendente em metade dos indivíduos, curso médio completo em 62,5% dos indivíduos, analfabetismo e curso fundamental incompleto em 11,3% dos indivíduos, renda familiar *per capita* de até um salário mínimo em 64,8% dos indivíduos. A idade média foi de 25,5 anos e houve predomínio do gênero feminino.

As variáveis de saúde dos adultos participantes do estudo relacionadas com a presença dos fatores de risco para a doença cardiovascular mostraram altos índices de tabagismo e abuso de drogas, acima das estatísticas nacionais.

O estudo das relações entre antropometria e pressão arterial e peso de nascimento e ganho de peso no primeiro ano de vida evidenciou que:

– Baixo peso ao nascer foi negativamente correlacionado com RCQ elevada e com os níveis de pressão arterial diastólica.

– Peso de nascimento maior do que 3.500 gramas foi positivamente associado com IMC maior ou igual a 25,0 kg/m^2, cintura abdominal elevada, RCQ elevada e relação cintura altura aumentada.

– Ganho de peso insuficiente no primeiro ano de vida não se relacionou com parâmetros antropométricos e tampouco com a pressão arterial.

O estudo das relações entre perfil metabólico e peso de nascimento e ganho de peso no primeiro ano de vida mostrou que:

– Baixo peso ao nascer foi negativamente correlacionado com a frequência de HDL-colesterol reduzida.

– Peso de nascimento maior do que 3.500 gramas foi positivamente associado com valores médios da glicemia de jejum.

– Baixo peso ao nascer e peso de nascimento maior do que 3.500 gramas não foram correlacionados com valores médios do colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides e tampouco com frequências de LDL-colesterol e triglicérides elevadas, diagnóstico de dislipidemia e síndrome metabólica.

As relações entre a aterosclerose subclínica do adulto detectada pela ultrassonografia da parede abdominal, fígado e espessura da média-íntima das carótidas e peso de nascimento e ganho de peso no primeiro ano de vida demonstrou que:

– Peso de nascimento maior do que 3.500 gramas foi positivamente associado com valores da MEGA mínima, valores da MEGA máxima, tamanho do lobo direito do fígado, e com a frequência do lobo direito do fígado acima do percentil 75.

– Baixo peso ao nascer foi negativamente correlacionado com a frequência da espessura da média-íntima (EMI) média da carótida esquerda acima do percentil 75.

– Peso de nascimento maior do que 3.500 gramas não foi correlacionado com a espessura da média-íntima (EMI) média das carótidas direita e esquerda.

– Ganho de peso insuficiente no primeiro ano de vida foi negativamente correlacionado com valores do EMI média da carótida esquerda, frequência da EMI média da carótida esquerda acima do percentil 75, valores da média das EMI das carótidas esquerda e direita, e com a frequência da média das EMI das carótidas esquerda e direita acima do percentil 75.

O estudo das relações entre a aterosclerose subclínica do adulto detectada através de métodos gráficos como a velocidade de onda de pulso e eletrocardiograma e peso de nascimento e ganho de peso no primeiro ano de vida mostrou que:

– Baixo peso ao nascer e peso de nascimento maior do que 3.500 gramas não foram correlacionados com rigidez vascular avaliada pela VOP e tampouco com a frequência de ECG alterado.

– Ganho de peso insuficiente no primeiro ano de vida não foi relacionado com rigidez vascular pela VOP e tampouco com a frequência de ECG alterado.

Assim sendo, o presente estudo confirma a hipótese da associação entre peso ao nascer e risco para doença aterosclerótica e ressalta a importância do peso acima de 3.500 gramas ao nascer, assim como do baixo

peso ao nascer, como expressões fenotípicas diferentes, mas relacionadas com fatores de risco para doença cardiovascular e aterosclerose subclínica. O ganho de peso insuficiente no primeiro ano de vida também foi associado com risco de doença aterosclerótica detectada através das espessura da média-íntima da carótidas pela ultrassonografia.

8 ANEXOS

ANEXO A: Consentimento Informado

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: .....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : M □ F □
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO.....Nº.....APTO.....
BAIRRO:.....CIDADE .....
CEP:.....TELEFONE:DDD(.....) .....

2.RESPONSÁVEL LEGAL .....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :..... SEXO: M □ F □
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO:.....CIDADE:.....
CEP:.....TELEFONE:DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “Estudo das relações entre as condições de nascimento e crescimento na infância e a síndrome metabólica do adulto”.
PESQUISADOR : Maria Helena Valente

CARGO/FUNÇÃO: Médica. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO Nº 24.658.

UNIDADE DO HCFMUSP: Centro de Saúde Escola “Prof. Samuel B. Pessoa” da FMUSP.

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	**X**□	RISCO MÉDIO	□
RISCO BAIXO	□	RISCO MAIOR	□

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 1 ano.....

Vamos fazer um estudo para ver o seu risco cardiovascular. Para isso, vamos perguntar algumas coisas sobre você e seu estilo de vida, e depois vamos examinar você e colher exames e fazer um ultrassom. Vamos pesar você. Medir sua altura, e a circunferência de sua barriga, ver sua pressão, colher exames de sangue e fazer um ultrassom do seu pescoço. Vamos também colher sangue do seu braço. A coleta de sangue pode arder um pouco na hora da picada, e não deve doer depois de terminar. O ultrassom não dói nada. A qualquer momento, você pode se retirar da pesquisa, se assim o desejar, sem que isso implique qualquer tipo de problema para você. Quando os exames ficarem prontos, vamos explicar e orientar você sobre o seu risco de doença cardiovascular e quais providências você deve

tomar. Os resultados são sigilosos e só vamos revelar os resultados para você mesmo. Você não vai gastar nada com os exames e as consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. O pesquisador se compromete a utilizar estes dados somente para esta pesquisa. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Você poderá entrar em contato com a Drª Maria Helena Valente, que pode ser encontrada no endereço Av. Enéas Carvalho Aguiar, 467 Telefone(s) 3096-8672, das 8 às 17 horas.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Estudo das relações entre as condições de nascimento e crescimento na infância e a síndrome metabólica do adulto".

Eu discuti com a Drª Maria Helena Valente sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ___/___/___

Assinatura da testemunha Data ___/___/___

(para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual).

(Somente para o responsável do projeto)
Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ___/___/___

ANEXO B: Protocolo de Pesquisa

CENTRO DE SAÚDE ESCOLA DO BUTANTÃ-FMUSP
DISCIPLINA DE PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIAL
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

Identificação

Nome: .....
Data 1ª consulta: ____/_____/_____
Sexo: 1.M 2.F

Matrícula: .....
Idade: ..... anos ..... meses
Etnia referida: 1.Bca 2.Afro. 3.Amar. 4.Indíg. 5. Outras

Protocolo de Pesquisa

Criança - Período neonatal

Data de nascimento: ..... / ..... / .....
Local de nascimento: .....
Tipo de parto: 1.Cesárea 2. Normal
Peso nascimento: _ , _ _ _ gs
Altura nascimento: _ _, _ cm
Perímetro cefálico: _ _ , _ cm
Apgar: 1º ____ / 5º _____/ 10º _____
Idade Gestacional: 1.Capurro:_____s 2.Dubowitz:_____s 3..Referência materna_____
Intercorrências na gestação:
Classificação: 1.AIG 2. GIG 3. PIG
Diagnósticos na alta hospitalar do Berçário:
1.Síndrome Desconforto Respiratório Neonatal 2.Síndrome Aspirativa 3.Broncodisplasia 4.Pneumonia 5.Apnéia 6. Hiperbilirrubinemia 7.Defeito congênito 8.Hemorragias 9.Doença metabólica 10.Doença nutricional 11.Deficiência G6PD 12.Sepse Precoce 13.Sepse Tardia 14.Meningite 15.Risco Infeccioso 16.Outros:.....
Aleitamento materno:
Tempo de aleitamento materno exclusivo: .....
Tempo total de aleitamento materno:

Criança - Crescimento, avaliação pondero-estatural nos primeiros anos de vida

Data e idade (meses)	0	6	12	18	24	30	36
Peso (Kg)							
Altura (cm)							

Adulto - Avaliação socioeconômica

Escolaridade ..... anos de estudo
Trabalha? 1. Sim 2. Não
Profissão:
Qual é a renda individual?
Qual é a renda familiar por pessoa em sua família?
Bens no domicílio

	Não tem	*1*	*2*	*3*	*4 ou +*
TV em cores					
Videocassete / DVD					
Rádio					
Banheiro					
Automóvel					
Empregada Mensalista					
Aspirador de pó					
Máquina de lavar					
Geladeira					
Geladeira duplex ou freezer					
TV em cores					
Videocassete / DVD					

Condições ambientais

Nº cômodos: ..... Nº dormitórios: ..... Nº pessoas / dormitório: .....
Tipo construção: 1. Alvenaria 2. Madeira 3. Outros
Tipo habitação: 1.Coletiva 2.Favela 3. Outra Qual:.....
Dormitório:
Janela: 1.Não 2.Sim Insolação: 1.Não 2. Sim Umidade: 1. Não 2. Sim
Água: 1.Filtro 2.Torneira 3 Fervida 4.Mineral 5. Outra
Limpeza caixa d'água último ano: 1.Não 2. Sim 3. NSI
Esgoto: 1.Fossa 2.Encanado 3. Vai para rio 4. Céu aberto 5.Outros

Adulto - Antecedentes Pessoais e Familiares atuais									
	Obesidade	HA	Diabetes	Dislipidemia	Doença Mental	IAM jovem	Álcool Qual e Frequência	Drogas	Outros*
Próprio									
Mãe									
Pai									
Irmãos									
Avós									
*Doença vascular encefálica, Insuficiência vascular de extremidades, Asma, DPOC.									
Você fuma? 1. Não 2. Sim*				*Quantos cigarros / dia? ( ) Qual idade de início? ( )					
(Somente para as mulheres): Número de gestações..... e Número de filhos..... Se ficou gestante apresentou: 1. DHEG 2. Pré-eclâmpsia 3. Eclâmpsia									

Adulto - Dados atuais			
Peso (Kg):	Altura(cm):	IMC(Kg/m^2):	
CA_1 (cm) :	CQ_1 (cm):	RCQ_1:	
CA_2 (cm) :	CQ_2 (cm):	RCQ_2:	
CA_3 (cm) :	CQ_3 (cm):	RCQ_3:	
		RCA:	
Pressão arterial (mm Hg):	____ x _____	____ x _____	____ x _____
Frequência cardíaca (bpm):			

Laboratório
Glicemia de jejum (mg/dl):
Triglicérides (mg/dl):
Colesterol total (mg/dl):
LDL-colesterol (mg/dl):
HDL-colesterololesterol (mg/dl):
Escore de risco de Framingham %
Menor de 10 %
10-20 %
Maior de 20 %

Ultrassonografia		
USG hepático		
Medida Lobo Direito do fígado (mm): ..... mm		
Alteração na ecogenicidade hepática: 1. Não 2. Sim. Se sim, qual:		
Medida da Gordura Abdominal (MEGA)		
MEGA máxima (mm):	MEGA máxima (mm):	MEGA pré-peritonial (mm):
USG das carótidas		
EMI média da CE (mm):	EMI média da CD (mm):	
EMI máxima da CE (mm):	EMI máxima da CD (mm):	
Medida da Velocidade da Onda de Pulso (VOP): _____ m/segundo		
Eletrocardiograma: 1.Normal 2.Alterado* Se alterado, qual alteração:		

9 REFERÊNCIAS

1. Gaziano TA. Cardiovascular Disease in the Developing World and Its Cost-Effective Management. *Circulation.* 2005;112:3547-53.

2. Mendis S, Puska P, Norrving B, editors. *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. Geneva: World Health Organization; 2011.

3. Schmidt MI. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet.* 2011;377:1949-61.

4. Ministério da Saúde. Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). *Informações sobre mortalidade e informações demográficas*. [on line]. (Disponível em URL: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi. (acesso 13 março 2013).

5. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in Atherosclerosis: From Pathophysiology to Practice. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:2129-38.

6. Riccioni G, Sblendorio V. Atherosclerosis: from biology to pharmacological treatment. *J Geriatr Cardiol*. 2012;9:305-17.

7. Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea: preliminary report. *JAMA.* 1953;152:1090-3.

8. McNamara JJ, Molot MA, Stremple JF, Cutting RT. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA.* 1971;216:1185-7.

9. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd. Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998;338:1650-6.

10. Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. A preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY). *JAMA.* 1990;264:3018-24.

11. Ackerman AD, Talley JD, Johnstone J, Kyupersmith J. Manifestations of coronary atherosclerosis in young trauma victims an autopsy study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:59-67

12. Holman RL, McGill Jr HC, Strong JP, Geer JC. The natural history of atherosclerosis: the early aortic lesions as seen in New Orleans in the middle of the 20th century. *Am J Pathol.* 1958;34:209-35.

13. Newman III WP, Wattigney W, Berenson G. Autopsy studies in United States children and adolescents: relationship of risk factors to atherosclerotic lesions. *Ann NY Acad Sci*. 1991;623:16-25.

14. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92:657-71.

15. Kannel WB, Sorlie P, McNamara PM. Prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1979;44:53-9.

16. Barker DJP. *Mothers, Babies and Health in Later Life*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998.

17. Kermack WO, McKendrick AG, McKinlay PL. Desth-rates in Great Britain and Sweden. Some general regularities and theis significance. *Int J Epidemiol*. 2001;30;678-83.

18. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med.* 1977;31:91-5.

19. Wadsworth ME, Cripps HA, Midwinter RE, and Colley JR. Blood pressure in a national birth cohort at the age of 36 related to social and familial factors, smoking, and body mass. *Br Med J. 1985;*291:1534-8.

20. Barker DJP, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet.* 1986;1:1077-81.

21. Osmond C, Barker DJP, Winter PD, Fall CHD, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ.* 1993;307:1519-24.

22. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GS, Willett WA, Hennekens CA. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ.* 1997;315:396-400.

23. Frankel S, Elwood P, Sweetnam P, Yarnell J, and Smith GD. Birthweight, body-mass index in middle age, and incident coronary heart disease. *Lancet.* 1996;348:1478-80.

24. Martyn CN, Barker DJP, and Osmond C. Mother's pelvic size, fetal growth, and death from stroke and coronary heart disease in men in the UK. *Lancet.* 1996;348:1264-8.

25. Stein CE, Fall CHD, Kumaran K, Osmond C, Cox V, and Barker DJP. Fetal growth and coronary heart disease in South India. *Lancet.* 1996;348:1269-73.

26. McEniry M. Early-life conditions and older adult health in low- and middle-income countries: a review. *J Dev Orig Health Dis*. 2013;4:1-29.

27. Murphy VE, Smith R, Giles WB, and Clifton VL. Endocrine Regulation of Human Fetal Growth: The Role of the Mother, Placenta, and Fetus. *Endocr Rev.* 2006;27:141-69.

28. Kaijser M, Bonamy AKE, Akre O, Cnattingius S, Granath F, Norman M and Ekbom A. Perinatal Risk Factors for Ischemic Heart Disease: Disentangling the Roles of Birth Weight and Preterm Birth. *Circulation.* 2008;117:405-10.

29. Lucas A. Role of nutritional programming in determining adult morbidity. *Arch Dis Child.* 1994;71:288-90.

30. Fall CHD. Evidence for the intra-uterine programming of adiposity in later life. *Ann Hum Biol.* 2011;38:41-28.

31. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ.* 1995;311:171-4.

32. Vickers MH. Developmental programming of the metabolic syndrome - critical windows for intervention. *World J Diabetes*. 2011;2:37-148.

33. Hales CN, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull*. 2001;60:5-20.

34. Hanson MA, Gluckman PD. Developmental Origins of Health and Disease. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102:90-3.

35. Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environ Health*. 2012;11:42-51.

36. Barker DJP, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ.* 1990;301:259-62.

37. Harding J. Nutritional causes of impaired fetal growth and their treatment. *J R Soc Med*. 1999;92:612-5.

38. Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med.* 2007;261:412-7.

39. Barker DJP, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Maternal and Social Origins of Hypertension. *Hypertension.* 2007;50:565-71.

40. Hulman S, Kushner H, Katz S, and Falkner B. Can cardiovascular risk be predicted by newborn, childhood, and adolescent body size? An examination of longitudinal data in urban African Americans. *J Pediatr.* 1998:132:90-7.

41. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of In Utero and Early-Life Conditions on Adult Health and Disease. *N Engl J Med.* 2008;359:61-73.

42. Barker DJ P, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet.* 1993;341:938-41.

43. Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark PMS. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension e hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.* 1993;36:62-7.

44. Brodsky D, Christou H. Current concepts in intrauterine growth restriction. *J Intensive Care Med.* 2004;19:307-19.

45. Gluckman PD, Hanson MA, Buklijas T, Low FM, Beedle AS: Epigenetic mechanisms that underpin metabolic and cardiovascular diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2009; 5: 401-8.

46. Kuzawa CW, Adair LS: Lipid profiles in adolescent Filipinos: relation to birth weight and maternal energy status during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77: 960-6.

47. Yajnik CS: Early life origins of insulin resistance and type 2 diabetes in India and other Asian countries. *J Nutr*. 2004; 134: 205-10.

48. Lamb MM, Dabelea D, Yin X, Ogden LG, Klingensmith GJ,Rewers M, Norris JM. Early-life predictors of higher body mass index in healthy children. *Ann Nutr Metab*. 2010; 56(1):16-22.

49. Risnes KR, Vatten LJ, Baker JL, Jameson K, Sovio U, Kajantie E, Osler M, Morley R, Joleka M, Painter RC, Sundh V, Jacobsen GW, Eriksson JG, Sørensen TIA, Bracken MB. Birthweight and mortality in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*. 2011;40:647-61.

50. Barker DJP, Osmond C, Winter PD, Margetts BM, and Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 1989;2:577-80.

51. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Jaddoe VW, Osmond C, and Barker DJ. Effects of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals. *Diabetologia.* 2002;45:342-8.

52. Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med.* 2005;353:1802-9.

53. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ.* 1999;318:427-31.

54. Wilson PWF, Culleton BF. Epidemiology of Cardiovascular Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:S56-S65.

55. Wilson PWF, D'Agostinho RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97:1837-47.

56. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, D'Agostino RB Sr, O'Donnell CJ. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007;116:39-48.

57. Matsuzawa Y. Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3:35-42.

58. Hirooka M, Kumagi T, Kurose K, et al. A technique for the measurement of visceral fat by ultrasonography: comparison of measurements by ultrasonography and computed tomography. *Intern Med.* 2005;44:794-9.

59. Bhatia LS, Curzen NP, Valder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur Heart J.* 2012;33:1190-200.

60. Carr DB, Utzchneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for metabolic syndrome. *Diabetes.* 2004:53:2087-94.

61. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986;74:1399-406.

62. Howard G, Ryu JE, Evans GW, et al. Extracranial carotid atherosclerosis in patients with and without transient ischemic attacks and coronary artery disease. *Arteriosclerosis.* 1990;10:714-9.

63. Rembold KE, Ayers CR, Wills MB, Rembold CM. Usefulness of carotid intimal medial thickness and Flow-Mediated dilation in a preventive cardiovascular practice. *Am J Cardiol*. 2003;91:1475-7.

64. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011). *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:290-6.

65. Gnasso A, Irace C, Mattioli PL, Pujia A. Carotid intima-media thickness and coronary heart disease risk factors. *Atherosclerosis*. 1996;119:7-15.

66. Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonographic study in Eastern Finnish Men. *J Intern Med.* 1991;229:225-31.

67. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event predictition. *Am J Cardiol*. 2002;90(Suppl):18L-21L

68. Touboul PG, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004–2006). *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:75-80.

69. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol.* 1997;146:483-94.

70. Paramsothy P, Knopp RH, Bertoni AG, Blumenthal RS, Wasserman BA, Tsai MY, Rue T, Wong ND, Heckbert SR. Association of Combinations of Lipid Parameters With Carotid Intima-Media Thickness and Coronary Artery Calcium in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1034-41.

71. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med.* 1999;340:14-22.

72. Wilkinson IB, McEniery CM. Arterial stiffness, endothelial function and novel pharmacological approaches. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2004;31:795-9.

73. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive Assessment of Arterial Stiffness and Risk of Atherosclerotic Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:554-66.

74. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimeti ere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001;37:1236-41.

75. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension.* 1999;33:1111-7.

76. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1318-27.

77. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2007;28:1462-536.

78. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, Filipovsky J, Huybrechts S, Mattace-Raso FUS, Protogerou AD, Schillaci G, Segers P, Vermeersch S, Weber TJ, on behalf of the Artery Society, the European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function and the European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30:445-8.

79. Kannel WB, Anderson K, McGee DL, Degatano LS, Stampfer MJ. Nonspecific electrocardiographic abnormality as a predictor of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am Heart J*. 1987;113:370-6.

80. Kawamura T, Yamamoto R, Wakai K, Ichihara Y, Mizuno Y, Kojima, M et al Newly developed ST-T abnormalities on the electrocardiogram and chronologic changes in cardiovascular risk factors. *Am J Cardiol.* 1996;76:823-7.

81. Daviglus ML, Liao Y, Greenland P, Dyer AR, Liu K, Xie X, et al. Association of nonspecific minor ST-T abnormalities with cardiovascular mortality: the Chicago Western Electric Study. *JAMA.* 1999;281:530-6.

82. Gomes FMS. *Relação entre peso de nascimento e ganho pondoestatural no primeiro ano de vida e fatores de risco para doença cardiovascular em adultos nascidos entre 1977 e 1989 acompanhados no Centro de Saúde-Escola "Prof. Samuel B. Pessoa" do Butantã, Cidade de São Paulo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

83. Kumar VS, Jeyaseelan L, Sebastian T, Regi A, Mathew J, Jose R. New birth weight reference standards customised to birth order and sex of babies from South India. BMC Pregnancy Childbirth. 2013; 13: 38.

84. World Health Organization. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: World Health Organization; Department of Nutrition for Health and development; 2006.

85. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Center for Health Statístics (NCHS). *National Health and Nutrition Examination Survey Data. Antropometry procedures manual*. Hyattsville: Department of Health and Human Services; Centers of Disease Control and Prevention; 2004.

86. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of antropometry. Report of WHO Expert Committee. *World Health Org Tech Rep Ser.* 1995;854:1-452.

87. Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation.* 2004;110:227-39.

88. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA.* 1998;280:1843-8.

89. Mokha JS, Srinivasan SR, Dasmahapatra P, Fernandez C, Chen W, Xu J, Berenson GS. Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: the Bogalusa Heart Study. *BMC Pediatr.* 2010;11;10:73.

90. Chobanian AV, Bakris GL, Bçack HR, Cushman WC< Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ and national High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaliation, and the Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:206-52.

91. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(Suppl 1):S2-9.

92. Fletcher B, Berra K, Ades P, Braun LT, Burke LE, Durstine L, Fair JM, Fletcher GF, Goff D, Hayman LL, Hiatt WR, Miller NH, Krauss R, Kris-Etherton P, Stone N, Wilterdink J, Winton M. Managing abnormal blood lipids: a collaborative approach. *Circulation*. 2005;112;3184-209.

93. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark T, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:720-32.

94. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and Management of Metabolic Syndrome: American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.

95. Benseñor I,M, Lotufo PA. *Epidemiologia-abordagem prática*. 2a ed. São Paulo: Sarvier; 2011. 385p.

96. Norman GR, Streiner DL. *Biostatistics.* 3a ed. Shelton: Peoples Medical Publishing House; 2008. 394p.

97. Aquino EML. Gênero e saúde: Perfil e Tendências da produção científica no Brasil. *Rev Saúde Pública* 2006;40:121-32.

98. Pinheiro RS, Viacava F, Travassos C, Brito AS. Gênero, morbidade, acesso e utilização de serviços de saúde no Brasil. C*iênc Saúde Coletiva.* 2002;7:687-707.

99. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Censo 2010*. Disponível em:http://censo2010.ibge.gov.br/

100. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Departamento de Análise de Situação de Saúde. Saúde Brasil 2004 - uma análise da situação de saúde*/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.

101. Fundo Monetário Internacional. *World Economic Outlook Database*, Abril 2012: Nominal GDP list of contries. Dados do ano de 2011. http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2012/01/weodata/weoselagr.aspx (acesso 06 abril 2013).

102. Moraes AB, Zanini RR, Riboldi J, Giuliani ERJ. Risk factors for low birth weight in Rio Grande do Sul State, Brazil: classical and multilevel analysis. *Cad Saúde Pública.* 2012;28:2293-305.

103. World Health Organization. *The European health report 2002*. Geneva: World Health Organization; 2002.

104. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. *Vigitel Brasil 2009*: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência a distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal e em 2009. Brasília: Secretaria e Vigilância em Saúde; Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa; 2010.

105. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. *Vigitel Brasil 2010*: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência a distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal e em 2010. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde; Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa; 2011.

106. de los Ríos F, Kleindorfer DO, Khoury J, Broderick JP, Moomaw CJ, Adeoye O, Flaherty ML, Khatri P, Woo D, Alwell K, Eilerman J, Ferioli S, Kissela BM. Trends in substance abuse preceding stroke among young adults: a population-based study. *Stroke.* 2012;43:3179-83.

107. UNODC, World Drug Report 2012 (United Nations publication, Sales No. E.12.XI.1).

108. Lima DB. *Perfil de risco para doença cardiovascular em amostra de estudo epidemiológico populacional de morbidade psiquiátrica*: estudo São Paulo Megacity.[tese]. São Paulo; Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.

109. Raikkonen K, Kajantie E, Pesonen AK, Heinonen K, Alastalo H, Leskinen JT, Nyman K, Henriksson M, Lahti M, Pyhälä R, Tuovinen S, Osmond C, Barker DJ, Eriksson JG. Early life origins cognitive decline: findings in elderly men in the Helsinki Birth Cohort Study. *PLoS One.* 2013;8:e54707.

110. Strauss RS. Adult functional outcome of those born small for gestational age: twenty-six-year follow-up of the 1970 British Birth Cohort. *JAMA*. 2000;283:625-32.

111. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CI, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2009:9:88.

112. Rasmussen F, Johansson M. The relation of weight, length and ponderal index at birth to body mass index and overweight among 18-year-old males in Sweden. *Eur J Epidemiol*. 1998;14(4):373-80.

113. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, Steer C, Sherriff A. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ*. 2005;330(7504):1357.

114. Sorensen HT, Sabroe S, Rothman KJ, Gillman M, Fischer P, Sorensen TI. Relation between weight and length at birth and body mass index in young adulthood: cohort study. *BMJ.* 1997;315(7116):1137.

115. Yu ZB, Han SP, Zhu GZ, Zhu C, Wang XJ, Cao XG, Guo XR. Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2011;12(7):525-42.

116. Milosevic M, Srdic B, Ratovic M, Pavlica T, Matic R. Birth weight and metabolic risk in women of different nutrition levels. *Med Pregl*. 2012; 65(11-12):483-8.

117. Monasta L, Batty GD, Cattaneo A, Lutje V, Ronfani L, van Lenthe FJ, Brug J. Early-life determinants of overweight and obesity: a review of systematic reviews. *Obes Rev*. 2010;11(10):695-08.

118. Rugholm S, Baker JL, Olsen LW, Schack-Nielsen L, Bua J, Sorensen TI. Stability of the association between birth weight and childhood overweight during the development of the obesity epidemic. *Obes Res*. 2005; 13(12):2187-94**.**

119. Adair LS, Fall CH, Osmond C, Stein AD, Martorell R, Ramirez-Zea M, Sachdev HS, Dahly DL, Bas I, Norris SA, Micklesfield L, Hallal P, Victora CG; for the COHORTS group. Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: findings from five birth cohort studies. *Lancet.* 2013; 673660103-8.

120. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, Barrett-Connor E, Bhargava SK, Birgisdottir BE, Carlsson S, de Rooij SR, Dyck RF, Eriksson JG, Falkner B, Fall C, Forsén T, Grill V, Gudnason V, Hulman S, Hyppönen E, Jeffreys M, Lawlor DA, Leon DA, Minami J, Mishra G, Osmond C, Power C, Rich-Edwards JW, Roseboom TJ, Sachdev HS, Syddall H, Thorsdottir I, Vanhala M, Wadsworth M, Yarbrough DE: Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA*. 2008; 300:2886-97.

121. Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure.*Lancet.* 2002;360:473–482.

122. Barker DJ. Obesity and early life. *Obes Rev.* 2007;8:45–49.

123. Eriksson J, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D. Size at birth, childhood growth and obesity in adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:735-40.

124. Oken E, Gillman MW. Fetal origins of obesity. *Obes Res.* 2003;11:496-506.

125. Pettitt DJ, Jovanovic L. Birth weight as a predictor of type 2 diabetes mellitus: the U-shaped curve.*Curr Diab Rep.* 2001;1:78-81.

126. Whitaker RC, Dietz WH. Role of the prenatal environment in the development of obesity. *J Pediatr.*1998;132:768-76.

127. Levin BE, Govek E. Gestational obesity accentuates obesity in obesity-prone progeny. *Am J Physiol.*1998;275:R1374-79.

128. Wu Q, Suzuki M. Parental obesity and overweight affect the body-fat accumulation in the offspring: the possible effect of a high-fat diet through epigenetic inheritance. *Obes Rev.* 2006;7:201-8.

129. Araujo CL, Hallal PC, Nader GA, et al. Effect of birth size and proportionality on BMI and skinfold thickness in early adolescence: prospective birth cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63:634-9.

130. Gillman MW, Rifas-Shiman S, Berkey CS, Field AE, Colditz GA. Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. *Pediatrics.* 2003;111:e221-6.

131. Wei JN, Li HY, Sung FC, et al. Birth weight correlates differently with cardiovascular risk factors in youth. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15:1609–1616.

132. Schellong K, Schulz S, Harder T, Plagemann A. Birth Weight and Long-Term Overweight Risk: Systematic Review and a Meta-Analysis Including 643,902 Persons from 66 Studies and 26 Countries Globally. *PLoS One*. 2012; 7(10): e47776.

133. Huxley R, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, Colman S, Collins R. Birth weight and subsequent cholesterol levels: exploration of the "fetal origins" hypothesis. *JAMA.* 2004;292:2755-64.

134. Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen JW, Plagemann A. Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. Am *J Epidemiol.* 2007;165: 849-57.

135. Biosca M, Rodríguez G, Ventura P, Samper MP, Labayen I, Collado MP, Valle S, Bueno O, Santabárbara J, Moreno LA. Central adiposity in children born small and large for gestational age. *Nutr Hosp*. 2011; 26:971-6.

136. Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hipertensão/Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretriz Brasileira de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(Supl 1):1-51.

137. Chen W, Srinivasan SR, Yao L, Li S, Dasmahapatra P, Fernandez C, Xu J, Berenson GS. Low birth weight is associated with higher blood pressure variability from childhood to young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol.* 2012;176(Suppl 7):S99-105.

138. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy: an inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1993;2:691-5.

139. Barker DJ, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CH. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life*. BMJ*. 1993;307:1524-7.

140. Fall CH, Barker DJ, Osmond C, Winter PD, Clark PM, Hales CN. Relation of infant feeding to adult serum cholesterol concentration and death from ischaemic heart disease. *BMJ*. 1992;304:801-5.

141. Fall CH, Osmond C, Barker DJ, Clark PM, Hales CN, Stirling Y, Meade TW. Fetal and infant growth and cardiovascular risk factors in women. *BMJ*. 1995;310:428-32.

142. Lauren L, Jarvelin MR, Elliott P, Sovio U, Spellman A, McCarthy M, Emmett P, Rogers I, Hartikainen AL, Pouta A, et al*.* Relationship between birthweight and blood lipid concentrations in later life: evidence from the existing literature. *Int J Epidemiol*. 2003:32:862-76.

143. Kajantie E, Barker DJ, Osmond C, Forsen T, Eriksson JG: Growth before 2 years of age and serum lipids 60 years later: the Helsinki Birth Cohort study*. Int J Epidemiol.* 2008;37:280-9*.*

144. Gustafsson PE, Janlert U, Theorell T, Westerlund H, Hammarström A. Fetal and life course origins of serum lipids in mid-adulthood: results from a prospective cohort study. *BMC Public Health*. 2010;10:484.

145. McCance DR, Pettit DJ, Jacobsson LT, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ.* 1994;9(308):942-5.

146. Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Gillman MW, Hennekens CH, Speizer FE, Manson JE. Birthweight and the Risk for Type 2 Diabetes Mellitus in Adult Women. *Ann Intern Med.* 1999;16:278-84.

147. Sturm W, Sandhofer A, Engl J, Laimer M, Molnar C, Kaser S, Weiss H, Tilg H, Ebenbichler CF, Patsch JR. Influence of visceral obesity and liver fat on vascular structure and function in obese subjects. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17:1783-8.

148. Naboush A, Hamdy O. Measuring Visceral and Hepatic Fat in Clinical Practice and Clinical Research. *Endocr Pract*. 2013;20:1-27.

149. Rolfe EDL, Loos RJF, Druet C, Stolk RP, Ekelund U, Griffin SJ, Forouhi NG, Wareham NJ, Ong KK. Association between birth weight and visceral fat in adults. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:347-52.

150. Uthaya S, Thomas EL, Hamilton G, Dore CJ, Bell J, Modi N. Altered adiposity after extremely preterm birth. *Pediatr Res.* 2005;57:211-5.

151. Barker M, Robinson S, Osmond C, Barker DJ. Birth weight and body fat distribution in adolescent girls. *Arch Dis Child.* 1997;77:381-3.

152. Dolan MS, Sorkin JD, Hoffman DJ. Birth weight is inversely associated with central adipose tissue in healthy children and adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:1600-8.

153. Jaiswal M, Crume T, Vehik k, Scherzinger A, Stamm E, Hamman RF, Dabelea D. Is low birth weight associated with adiposity in contemporary U.S. youth? The Exploring Perinatal Outcomes among Children (EPOCH) Study. *J Dev Orig Health Dis.* 2012;3(3):166-72.

154. Ekelund U, Ong K, Linne Y, et al. Upward weight percentile crossing in infancy and early childhood independently predicts fat mass in young adults: the Stockholm Weight Development Study (SWEDES). *Am J Clin Nutr*. 2006;83:324-30.

155. Tian JY, Cheng Q, Song XM, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes, abdominal obesity and hypertension among Chinese adults. *Eur J Endocrinol*. 2006;155:601-7.

156. Fraser A, Ebrahim S, Smith GD, Lawlor DA. The associations between birthweight and adults markers of liver damage and functions. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2008;22(1):12-1.

157. Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R, Mahabadi AA, Schmidt-Trucksäss A. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. *Swiss Med Wkly*. 2012;25:142:w13705.

158. Szostak−Węgierek D, Szamotulska K, Maj A. Relationship between carotid intima−media thickness, atherosclerosis risk factors and birthweight in young males. *Kardiologia Polska*. 2011;69:673-8.

159. Gale CR, Ashurst HE, Hall NF, MacCallum PK, Martyn CN. Size at birth and carotid atherosclerosis in later life. *Atherosclerosis.* 2002;163:141-7.

160. Bradley TJ, Potts JE, Lee SK, Potts MT, De Souza AM, Sandor GG. Early changes in the biophysical proprierties of aorta in pre-adolescent children born small for gestational age. *L Pediatr*. 2010;156:388-92.

161. Miles KL, McDonell BJ, Maki-Petaja KM, Yasmin, Cockcroft JR, Wilkinson IB, McEniery CM; Enigma Study investigators. The impact of birth weight on blood pressure and arterial stiffness in later life: the Enigma Study. *J Hypertens*. 2011;29:2324-31.

APÊNDICE

Aprovação CAPPesq

HC HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 22/10/2008, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0785/08**, intitulado: "**ESTUDO DAS RELAÇÕES ENTRE AS CONDIÇÕES DE NASCIMENTO E CRESCIMENTO NA INFÂNCIA E A SÍNDROME METABÓLICA DO ADULTO**" apresentado pelo Departamento de **PEDIATRIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Profas. Ana Maria de Ulhôa Escobar e Sandra J.F. EllerOGrisi**

Pesquisador (a) Executante: **Filumena Maria da Silva Gomes e Maria Helena Valente**

CAPPesq, 23 de Outubro de 2008

PROF. DR. CLAUDIO LEONE
Vice - Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 255, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo – SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br