

**FATORES AMBIENTAIS DO PRÉ-NATAL E NASCIMENTO
ASSOCIADOS AO RISCO CARDIOVASCULAR EM
ADOLESCENTES: COORTE RPS SÃO LUÍS – MA**

**SÃO LUÍS, MA
FEVEREIRO – 2018**

MARCONI SATUF AMARAL

**FATORES AMBIENTAIS DO PRÉ-NATAL E NASCIMENTO ASSOCIADOS AO
RISCO CARDIOVASCULAR EM ADOLESCENTES: COORTE RPS SÃO LUÍS - MA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Maranhão como requisito parcial à obtenção do título de mestre em saúde coletiva.

Orientadora: Prof.^a Dra. Cecília Claudia Costa Ribeiro de Almeida

Coorientadora: Prof.^a Dra. Maria Teresa Seabra Soares de Britto e Alves

SÃO LUÍS, MA
FEVEREIRO 2018

Amaral, Marconi Satuf.

Fatores ambientais do pré-natal e nascimento associados ao risco cardiovascular em adolescentes:coorte RPS São

Luís -MA / Marconi Satuf Amaral. - 2018.

89 p.

Coorientador(a): Maria Teresa Seabra Soares de Britto e Alves.

Orientador(a): Cecília Claudia Costa Ribeiro Almeida.

Dissertação (Mestrado) Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, 2018.

1. Adolescentes. 2. Modelagem de equações estruturais. 3. Pressão arterial. 4. Risco cardiovascular. 5. Velocidade de onda de pulso. I.

Almeida, Cecília Claudia Costa Ribeiro. II. Alves, Maria Teresa Seabra Soares de Britto e. III. Título.

**FATORES AMBIENTAIS DO PRÉ-NATAL E NASCIMENTO
ASSOCIADOS AO RISCO CARDIOVASCULAR EM ADOLESCENTES:
COORTE RPS SÃO LUÍS - MA**

MARCONI SATUF AMARAL

Dissertação aprovada em _____ de _____ de _____ pela banca
examinadora constituída dos seguintes membros:

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Cecília Claudia Costa Ribeiro de Almeida
Orientadora
Universidade Federal do Maranhão

Prof.^a Dra. Maria Jacqueline Silva Ribeiro
Examinadora externa
Universidade CEUMA

Prof. Dr. Fernando Lamy Filho
Examinador interno
Universidade Federal do Maranhão

À minha esposa Flora, sem você nada seria possível; aos meus filhos Letícia e Lucas por colorirem minha vida com alegria e luminosidade; à minha querida mãe, à memória de meu pai.

AGRADECIMENTOS

Ao Deus eterno, fonte de todo conhecimento e sabedoria.

À Flora pelo seu cuidado, amor e cumplicidade.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (PGSC) da UFMA por ter me concedido essa oportunidade.

À minha orientadora, professora Cecília, sempre acolhedora e atenciosa.

À minha coorientadora, professora Maria Teresa, pelo incentivo à pesquisa.

A todos os colegas e professores do PGSC pelo companheirismo e solidariedade.

A todos os amigos que contribuíram generosamente para que eu chegasse até aqui, em especial Estevam, Joelma e Lauber.

"Este é o dia que fez o Senhor; regozijemo-nos e alegremo-nos nele".

Salmo 118:24

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 01:	Fluxograma da coorte de São Luís, MA 1997-2016	51
FIGURA 02:	Modelo de equações estruturais	52

LISTA DE TABELAS

TABELA 01:	Características ambientais do pré-natal e nascimento (<i>baseline</i>) e dos adolescentes aos 18/19 anos. São Luís – MA.....	53
TABELA 02:	Cargas fatoriais, erros-padrão e valores de p dos indicadores das variáveis latentes “Situação Socioeconômica” e “Fenótipo de Risco Vascular” na modelagem de equações estruturais. São Luís – MA.....	54
TABELA 03:	Índices de ajuste das variáveis latentes em análise fatorial confirmatória e do modelo de equações estruturais. São Luís – MA	54
TABELA 04:	Coefficientes padronizados, erros padrão e p e valores de p dos efeitos total, direto e indireto do modelo de equação estrutural. São Luís– MA.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFC	Análise Fatorial Confirmatória
AFE	Análise Fatorial Exploratória
APN	Aumento do Peso ao Nascer
BPN	Baixo Peso ao Nascer
CF	Carga Fatorial
CFI	Comparative Fit Index
FC	Frequencia Cardíaca
FCR	Frequencia Cardíaca de Repouso
FRV	Fenótipo de Risco Cardiovascular
GIG	Grande Para a Idade Gestacional
IMC	Índice de Massa Corporal
MEE	Modelagem de Equações Estruturais
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PIG	Pequeno Para a Idade Gestacional
RCIU	Retardo de Crescimento Intra Uterino
RCV	Risco cardiovascular
RMSEA	Mean Square Error of Approximation
SES	Situação Socioeconômica
SC	Standard Coefficient
TLI	Turkey-Lewis Índice
UFMA	Universidade Federal do Maranhão
VOP	Velocidade de onda de pulso
VOPcf	Velocidade de onda de pulso carotídeo-femural

AMARAL, Marconi Satuf, **Fatores ambientais do pré-natal e nascimento associados ao risco cardiovascular em adolescentes: coorte RPS São Luís - MA.** Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 89 p.

RESUMO

De acordo com a hipótese da programação fetal, fatores ambientais relacionados ao período fetal e perinatal poderiam causar modificações na estrutura e função da parede dos vasos, afetando o fenótipo vascular e aumentando o risco cardiovascular. O objetivo desse estudo foi analisar a associação dos fatores ambientais do pré-natal e nascimento com o risco cardiovascular em adolescentes na Coorte RPS - 1997/98, na cidade de São Luís, Brasil. Foram usados dados de dois momentos da Coorte: nascimento (*baseline*) e seguimento aos 18-19 anos. O “Fenótipo de risco vascular” foi uma variável latente composta pelos indicadores pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e velocidade de onda de pulso. Um modelo teórico de associação entre fatores do *baseline* (situação socioeconômica, IMC pré-gestacional, idade da mãe, idade gestacional, peso ao nascer, tipo de parto), o IMC do adolescente, e a variável de desfecho “fenótipo de risco vascular” (FRV) foi construído e analisado por meio da modelagem de equações estruturais. Ter excesso de peso na adolescência foi associado diretamente a maiores valores do FRV (CP 0,529; $p \leq 0,001$). O excesso de peso do adolescente ainda foi via das associações indiretas do IMC pré-gestacional (CP 0,096; $p \leq 0,001$) e do maior peso ao nascer (CP 0,013; $p = 0,013$) com o FRV. O efeito direto (CP -0,103; $p = 0,039$) e o efeito indireto (CP 0,79; $p = 0,002$) do peso ao nascer sobre o FRV foram significativos, porém em sentidos opostos, resultando em uma aparente ausência de efeito total do peso ao nascer sobre o FRV. O parto cesariano apresentou um efeito total (CP 0,163; $p = 0,068$), ainda que de significância limítrofe, sobre o FRV. Mais próximo ao desfecho, exercendo um efeito direto, mas participando também dos caminhos indiretos, o excesso de peso na adolescência foi o fator mais importante na associação dos fatores ambientais do pré-natal e nascimento com risco cardiovascular.

Palavras chave: adolescentes, modelagem de equações estruturais, pressão arterial, risco cardiovascular, velocidade de onda de pulso.

AMARAL, Marconi Satuf, **Fatores ambientais do pré-natal e nascimento associados ao risco cardiovascular em adolescentes: coorte RPS São Luís - MA.** Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 89 p.

ABSTRACT

According to the fetal programming hypothesis, environmental factors related to fetal and perinatal period could cause changes the structure and function of vascular wall, affecting the vascular phenotype and increasing cardiovascular risk. The purpose of this study was to evaluate the association of prenatal and birth environmental factors (baseline) with cardiovascular risk in teenager in the RPS cohort - 1997/98, in the city of São Luis, Brazil. "Vascular risk phenotype" was a latent variable composed of the variables systolic blood pressure, diastolic blood pressure and pulse wave velocity. A theoretical model of direct and indirect paths between prenatal factors (socioeconomic status, pre-gestational body mass index, maternal age, gestational age, birth weight, type of delivery), adolescent BMI, and the outcome variable "vascular risk phenotype"(VRF) latent, was constructed and analyzed by the structural equations modeling. A high weight in adolescence was directly associated to high values of VRF (SC 0,529; $p \leq 0,001$). The adolescent BMI, moreover, was path of positive indirect associations of pre-gestational BMI (SC 0.096; $p \leq 0,001$) and weight birth (SC 0.013; $p = 0.013$) with the VRF. The direct effect (SC -0,103; $p = 0,039$) and the indirect effect (SC 0,079; $p = 0,002$) of birth weight on the VRF were significant, but in opposite directions, resulting in an apparent absence of total birth weight effect on the VRF. The cesarean delivery had a total effect (SC 0,163; $p = 0,068$), although of borderline significance, on the VRF. Closer to the outcome variable, exerting a direct effect, but also participating in the indirect pathways, excess weight in adolescence was the most important factor in the association of pre-natal and birth environmental factors with cardiovascular risk.

Key words: adolescent, blood pressure, cardiovascular risk, modeling structural equations, pulse wave velocity.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	
2.1	Geral	15
2.2	Específicos	15
3	REFERENCIAL TEÓRICO	
3.1	Doença cardiovascular	16
3.2	Programação fetal	17
3.3	Fatores ambientais do pré-natal e nascimento.....	19
3.4	Rigidez arterial	24
3.5	Velocidade de onda de pulso	24
4	MATERIAL E MÉTODOS	
4.1	Delineamento do estudo	27
4.2	Participantes e amostra	27
4.3	Coleta de dados	28
4.4	Variável latente: situação socioeconômica familiar	30
4.5	Variável latente : fenótipo de risco vascular	30
4.6	Variáveis observadas dependentes.....	30
4.7	Processamento e análise estatística	31
4.8	Modelo teórico proposto	32
4.9	Modelagem de equações estruturais	32
4.10	Aspectos éticos	33
5	RESULTADOS	
5.1	Artigo.....	34
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	56
	REFERÊNCIAS.....	57
	ANEXO A - QUESTIONÁRIO GERAL	63
	ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO	75
	ANEXO C - APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA SÃO LUÍS MA	78
	ANEXO D - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	79
	ANEXO E - NORMAS DA REVISTA Journal of Developmental Origins of Health and Disease.....	80

1 INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade e morbidade nas sociedades industrializadas (BEAGLEHOLE; BONITA, 2008). Embora sua manifestação clínica seja aguda, e também associada ao avanço da idade, possui um longo período pré-clínico assintomático, com evidências do seu período inicial nos primeiros anos de vida (MCGILL et al., 2000).

Considerando que os mecanismos patológicos da doença cardiovascular estão vinculados aos da obesidade, hipertensão e diabetes, doenças de crescente prevalência em populações mais jovens, torna-se importante a detecção de marcadores de risco cardiovascular em fases precoces da vida, quando se ainda pode intervir na evolução da doença e reduzir seu impacto na vida adulta (WILMOT et al., 2012).

O risco cardiovascular decorre da interação entre fatores genéticos hereditários, com fatores de risco tradicionais como hábitos alimentares, sedentarismo, obesidade, dislipidemia, tabagismo, hipertensão e diabetes (LIM et al., 2013).

Entretanto, fatores ambientais podem atuar em fases precoces da vida causando alterações na expressão genética sem modificar a seqüência do DNA, processo denominado epigenético, de forma a condicionar um fenótipo de risco para doença cardiovascular (BLACKMORE; OZANNE, 2015).

Partindo do pressuposto de que o período intra-uterino é a fase da vida mais sensível à atuação de processos epigenéticos, sob a influência do ambiente nutricional, hormonal e metabólico, foi proposta a hipótese da programação fetal (BARKER, 1990). De acordo com essa hipótese, o feto exposto a um ambiente de restrição ao crescimento intra-uterino (RCIU) teria maior risco cardiovascular futuro. Nessas condições adversas, o feto desenvolveria mecanismos adaptativos de sobrevivência, como alterações permanentes metabólicas, fisiológicas e estruturais de seus órgãos, o que o tornaria mais susceptível a doença cardiovascular na vida adulta (HARDING, 2001). Essa programação adaptativa fetal seria útil para a sua sobrevivência em um ambiente adverso intra-uterino, entretanto, passaria a ser desvantajosa em um ambiente pós-parto sem restrição alimentar (BARKER, 2004).

Posteriormente, foi proposto que algumas alterações epigenéticas poderiam ser transmitidas de modo trans-geracional, de modo que mulheres nascidas com baixo peso estariam mais predispostas a complicações metabólicas e hipertensivas na gravidez e, conseqüentemente, gerariam filhas com baixo peso, configurando um ciclo que pode se repetir em outras gerações (DRAKE; WALKER, 2004).

Nas últimas décadas diversos estudos com base na hipótese da programação fetal, têm mostrado uma associação entre baixo peso ao nascer (BPN), definido como peso ao nascer (PN) menor que 2500 g, e aumento da pressão arterial (PA) em crianças, adolescentes, e em adultos jovens (BRUNO et al., 2015).

O termo BPN engloba além do componente RCIU, pequeno para a idade gestacional (PIG), outro componente relativo ao nascido pré-termo (< que 37 semanas de idade gestacional). Diante disso, existe uma grande dificuldade em dissociar os papéis da RCIU e do nascimento pré-termo nos estudos que associam BPN com o risco cardiovascular (DEFREITAS et al., 2016). Um estudo que abordou essa questão foi o de CHEUNG et al. (2004), que comparou a velocidade de onda de pulso (VOP) e a PA entre crianças nascidas pré-termo e PIG, pré-termo e adequadas para a idade gestacional (AIG), e entre as nascidas a termo com peso apropriado, concluindo que, entre as crianças nascidas prematuras, somente as PIG apresentavam aumento da PA e da VOP. Esses achados favorecem a hipótese de que prematuridade só se associa ao aumento da PA em crianças prematuras com RCIU.

Em um estudo de metanálise, DE JONG et al. (2012) concluiu que bebês prematuros, com idade média gestacional de 30 semanas, ou com peso muito baixo ao nascer, média de 1,28 kg, apresentavam uma modesta elevação da pressão sistólica de 2.5 mmHg [95% Intervalo de confiança: 1.24-3.33] em idades variando entre 6 e 22 anos, quando comparados com bebês nascidos a termo. Em que extensão a RCIU modificou ou confundiu a associação entre prematuridade e elevação da PA não pode ser concluída por esta metanálise.

No mesmo sentido, um estudo de coorte atrelado ao The Bogalusa Heart Study, Bhuyan et al. (2010) encontraram associação positiva entre o PN e a complacência arterial, porém somente nos vasos de grande calibre, entre indivíduos de 18 e 44 anos. Por outro lado, um estudo de coorte prospectiva realizado no Brasil (MENEZES et al., 2007), não foi encontrada relação inversa entre BPN e o aumento da PA, ao contrário, foi encontrado um efeito positivo do tamanho ao nascer sobre a PA.

É possível que a relação entre PN e PA possa não ser linear, uma vez que um aumento de PN, definido como PN maior que 4000 g, pode também causar elevação da PA e hipertensão em crianças e adolescentes, porém com um efeito menor em adultos (BRUNO et al., 2015).

Assim, estudos da associação entre peso ao nascer e risco cardiovascular futuro, apresentam resultados conflitantes, apontando divergências entre os achados dos estudos, inclusive com associação dos extremos de peso ao nascer com o risco cardiovascular futuro.

No momento do nascimento, o parto cesáreo também já foi associado ao maior risco cardiovascular futuro (BOUHANICK et al., 2014). Este poderia ser um efeito indireto, tendo em vista que crianças nascidas de cesárea talvez possam apresentar maior risco de se tornarem obesas e dessa forma se associarem ao maior risco cardiovascular (ERIKSSON et al., 2007).

A obesidade materna é um fator de risco para maior PN e para obesidade na infância e em jovens (DRAKE; REYNOLDS, 2010). Filhos de mãe obesa parecem ter um fator de risco mais significativo para elevação da PA na infância, em um estudo realizado em crianças canadenses de 2 a 18 anos (FILLER et al., 2011).

Uma vez que a obesidade está ligada à hipertensão (MOYER, 2013), e que uma parte dos nascidos com BP apresentam um rápido ganho de peso após o nascimento, se tornando obesos na infância e na adolescência (KARK et al., 2009), a associação entre BPN e risco cardiovascular pode ser encontrada apenas quando os modelos de análise são ajustados pelo peso ou IMC em um momento distante do nascimento (Bruno et al., 2015; EDVARDSSON et al., 2012; DE BUYSERE, 2011). Assim, a relação entre BPN e PA pode ser pelo menos em parte determinada pelo ganho de peso após o parto (EDVARDSSON et al., 2012).

Entre os marcadores de risco cardiovascular, a rigidez arterial, caracterizada por uma menor complacência vascular arterial, tem sido considerada um fator de risco independente para eventos cardiovasculares, além de ser um preditor da hipertensão arterial, o principal fator de risco cardiovascular (MITCHELL, 2014). A velocidade de onda de pulso, por ser um método não invasivo e de fácil execução, e de ter grande confiabilidade e reprodutibilidade, vem sendo o método mais amplamente utilizado para a medida da rigidez arterial (TOWNSEND, 2015).

A frequência cardíaca (FC) também pode ter relação positiva com RCIU e prematuridade, o que parece ser decorrente de um aumento da atividade simpático adrenal na infância, sugerindo que o controle cardiovascular pode ser diferentemente programado nesses casos, aumentando a chance de desenvolver hipertensão na vida adulta (JOHANSSON et al., 2007).

Apesar de já terem sido realizados vários estudos que avaliaram a associação do peso ao nascer com risco cardiovascular futuro, poucos estudos de coorte prospectivos a partir do nascimento avaliaram essa associação em adolescentes utilizando, além da pressão arterial, a medida da velocidade de onda de pulso e da frequência cardíaca, levando-se em

consideração as variáveis sócio-econômicas, a idade da mãe, o peso da mãe, a idade gestacional e o IMC do adolescente.

A associação entre fatores ambientais do período pré-natal e do nascimento com o risco cardiovascular envolve relações complexas entre múltiplas variáveis ao longo de caminhos que passam por diferentes fases da vida, com interdependência entre si, e que não tem sido adequadamente explorada por meio dos modelos de regressão convencionais. A modelagem de equações estruturais é uma ferramenta epidemiológica alternativa aos modelos convencionais (KLINE, 2011), que além de estudar os fenômenos que envolvem múltiplas relações entre as variáveis, irá permitir uma melhor estimativa das alterações vasculares relacionadas ao risco cardiovascular, por meio da geração de uma variável latente “fenótipo risco vascular” composta pela velocidade de onda de pulso, a pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e frequência cardíaca.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Explorar os caminhos envolvidos na associação de fatores ambientais do pré-natal e nascimento com risco cardiovascular em adolescentes na coorte RPS em São Luís-MA.

3.2 Objetivos específicos

1. Construir a variável latente “fenótipo de risco vascular” (FRV) a partir das variáveis observadas: frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e velocidade de onda de pulso;
2. Construir a variável latente “situação socioeconômica” (SES) a partir das variáveis observadas: escolaridade da mãe, escolaridade do pai, renda familiar, e ocupação do chefe da família.
3. Avaliar os caminhos diretos e indiretos da associação dos fatores ambientais do pré-natal e nascimento (SES, idade da mãe, peso materno pré-gestacional, tipo de parto, peso ao nascer e idade gestacional) com o FRV em uma população de adolescentes na coorte RPS, São Luís-MA;
4. Avaliar a variável IMC do adolescente como mediador da associação entre fatores ambientais do pré-natal e nascimento e o FRV em uma população de adolescentes na Coorte RPS, São Luís-MA.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Doença cardiovascular

A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo, com impacto na saúde pública neste início de século comparável ao das grandes epidemias dos séculos passados (SIMÃO et al., 2013).

Dados da Organização Mundial da Saúde, (OMS) apontam que nas últimas décadas as Doenças Cardiovasculares (DCV) foram responsáveis por 30% dos 50 milhões de óbitos, ou seja, o equivalente a 17 milhões de pessoas (BEAGLEHOLE; BONITA, 2008). A doença cardiovascular clinicamente detectável é raramente vista na criança, porém não há dúvidas de que seu início aconteça já nos primeiros anos de vida (MCGILL et al., 2000). Desta forma, a identificação dos indivíduos assintomáticos que estão mais predispostos é crucial para a sua prevenção.

O risco de doença aterosclerótica é estimado com base na análise conjunta de características que aumentam a chance de um indivíduo desenvolver a doença. Neste contexto, a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é considerada o principal fator de risco cardiovascular e o mais prevalente na população mundial. Embora as consequências da HAS sejam mais clinicamente detectáveis após a quinta década de vida, há evidências de que valores limítrofes da pressão arterial, ou pré-hipertensão, já ocorram na infância e adolescência, e de que sejam fortes preditivos de HAS na vida adulta. Além disso, a HAS primária em crianças e adolescentes encontra-se comumente associada à síndrome metabólica, reconhecido fator de risco para o desenvolvimento de aterosclerose (SIMÃO et al., 2013).

A prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) na infância e na adolescência varia de 0,8% a 8,2% (MEYERS; FALKNER 2009), com uma média de 3.5% quando realizado por medidas repetidas, tanto para o diagnóstico de hipertensão quanto para o de pré-hipertensão, variando quanto à população, a etnia e a metodologia usada. Embora em crianças a hipertensão arterial mais comum seja a secundária, com etiologia definida, a hipertensão arterial primária é cada vez mais diagnosticada em crianças maiores e adolescentes, principalmente quando outros fatores de risco estão associados, sendo a obesidade a condição associada mais importante para a hipertensão arterial primária em crianças e adolescentes, e responsável por mais da metade do risco para desenvolvimento de HAS (JUONALA et al., 2011).

A elasticidade dos grandes vasos é de particular relevância na adolescência, sendo atribuído a ela o fato da pressão sistólica ser consideravelmente mais alta nas artérias dos

membros superiores do que na aorta ascendente e ventrículo esquerdo. Essa amplificação da pressão de pulso das artérias centrais para as artérias periféricas resulta em um aumento isolado da pressão sistólica, considerado o subtipo de hipertensão mais comum em jovens (LURBE 2016; INGELFINGER 2016). Embora seja considerado um fenômeno benigno nessa população, alguns pesquisadores sugerem haver maior chance da hipertensão sistólica isolada se tornar hipertensão sustentada (MCENIERY et al., 2013)

4.2 Programação fetal

A associação do baixo peso ao nascer com o risco cardiovascular foi proposta a primeira vez por Barker et al. (1989), em um estudo que apontava um maior risco de morte por doença isquêmica do coração entre os nascidos com baixo peso. Vários estudos depois vieram a confirmar essa associação que se tornou conhecida como hipótese da programação fetal (BARKER, 1990). De acordo com essa hipótese, o feto exposto a um ambiente adverso intra-uterino, desenvolveria mecanismos adaptativos de sobrevivência, como alterações permanentes metabólicas, fisiológicas e estruturais de seus órgãos, o que o tornaria mais susceptível a doença cardiovascular na vida adulta (HARDING 2001). Essa programação adaptativa fetal seria útil para a sua sobrevivência em um ambiente adverso intra-uterino, entretanto, passaria a ser desvantagem em um ambiente pós-parto sem restrição alimentar (BARKER 2004).

A disfunção endotelial (MASI et al., 2011), a rarefação capilar (DEFREITAS et al., 2016) o enrijecimento arterial (URBINA et al., 2009) , a redução do número de néfrons (ZANDI-NEJAD et al., 2016), aumento da atividade simpática (JOHANSSON et al., 2007), e mecanismos endócrinos através da ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (MARTINEZ-AGUAYO et al., 2012) são algumas das explicações para o aumento do risco de hipertensão associado ao baixo peso ao nascer.

O endotélio é um componente vital da integridade vascular e consiste de uma monocamada de células que cobrem a superfície interna de todos os vasos sanguíneos, cuja função não é somente constituir uma barreira física, mas de secretar diversas substâncias vasoativas que controlam a permeabilidade e a integridade vascular, além de estar em envolvimento com a resposta imunológica, inflamação, hemostasia e coagulação. A disfunção endotelial subclínica crônica tem como marcadores a proteína C reativa ultra-sensível e a hiperuricemia, os quais são frequentemente observados na síndrome metabólica e na

obesidade. O BPN, mas não a prematuridade, tem sido associado com disfunção endotelial em bebês que passaram por um ambiente fetal desfavorável, particularmente hipertensão e pré-eclâmpsia na gestação (DE FREITAS et al., 2016).

A baixa densidade microcapilar, também conhecida como rarefação capilar, está bem documentada nos bebês pré-termos, em que ocorre uma vascularização reduzida da retina levando a retinopatia da prematuridade, uma nefasta consequência da combinação de prematuridade com hiperóxia relativa. Tem sido proposto que a deficiência congênita da densidade capilar nos indivíduos nascidos pré-termos e com baixo peso, possa explicar a alta propensão ao desenvolvimento de hipertensão e acidente vascular encefálico em adultos jovens. A baixa densidade capilar muscular também poderia contribuir para a resistência à insulina associada à prematuridade (DEFREITAS, et al., 2016; URBINA et al., 2012).

Alterações estruturais vasculares de indivíduos nascidos prematuros incluem, para os vasos de grande calibre, como a aorta, a redução do diâmetro ao nascimento, enquanto outros vasos, como as artérias carótidas e braquiais, parecem não sofrer alterações no diâmetro. Elastina, a escleroproteína que promove elasticidade à camada muscular dos grandes vasos, é acumulada no último trimestre da gestação, durante a fase rápida da vasculogênese. O colágeno, por outro lado, é a proteína estrutural que confere rigidez aos vasos e é acumulado em menor quantidade no período intra-uterino. No final da gestação a termo, a parede vascular contém 60 a 80% de elastina e, proporcionalmente, menos colágeno. A elastina tem uma meia vida de 40 anos e não se regenera, sendo substituída no decorrer do envelhecimento e das injúrias. Tem sido proposto que a deficiência de elastina nos vasos dos nascidos pré-termos ou com baixo peso seja responsável pela rigidez arterial e risco cardiovascular no adulto. Essa distensibilidade reduzida tem sido encontrada em crianças, inclusive neonatos, o que exclui a possibilidade de que potenciais confundidores, como o padrão de crescimento infantil e a exposição a fatores ambientais, possam explicar a associação entre as alterações estruturais e funcionais dos grandes vasos com o baixo peso ao nascer (DEFREITAS et al., 2016).

A nefrogênese se completa até a 34^o - 36^o semana de gestação, entretanto, bebês nascidos antes da 36^o semana ainda estão em processo de nefrogênese, que geralmente pode durar semanas, ou até meses, nos casos dos nascidos com muito baixo peso. Apesar de aproximadamente dois terços dos néfrons se desenvolverem no último trimestre da gestação, injúrias ocorridas antes dessa fase, podem causar um prejuízo maior na subsequente nefrogênese e resultar na redução do número de néfrons. De acordo com a teoria da hiperfiltração proposta por Brenner há mais de 20 anos, a redução do número de néfrons

levaria a um estado de hiperfiltração glomerular e hipertensão nos néfrons remanescentes, causando aumento do tamanho e injúria glomerular (ZANDI-NEJAD et al.; 2006).

Níveis elevados de atividade glicocorticóide resultante da ativação do eixo hipotálamo - pituitário - adrenal pode ser o mecanismo de ligação do baixo peso ao nascer com a elevação da pressão arterial. Tem sido demonstrada associação inversa entre o peso ao nascer e níveis de pressão arterial, aldosterona e cortisol séricos, independente do IMC, sugerindo uma programação fetal do eixo hipotálamo – pituitário – adrenal. Na condição de insuficiência placentária, o encontro de níveis reduzidos da atividade da 11β -hidroxisteroide desidrogenase tipo II, enzima que converte o excesso de cortisol em cortisona inativa na placenta, pode ser a explicação para que o feto exposto a níveis mais elevados de cortisol endógeno materno tenha baixo peso ao nascer e elevação da pressão arterial no adulto (MARTINEZ-AGUAYO et al. 2012).

A hipótese de que diversos fatores ambientais possam agir no período fetal e perinatal alterando a regulação cardiovascular e o equilíbrio metabólico está de acordo com as evidências de que o período embrionário seja a fase da vida mais sensível às alterações epigenéticas (SCHERRER et al., 2015). Epigenética é o processo pelo qual ocorrem modificações na cromatina/DNA, através da metilação e hidroximetilação de bases de DNA, como também alterações no RNA (via micro-RNA e noncoding RNA), resultando em alterações hereditárias da expressão genética, sem afetar a sequência do DNA (DRAKE; WALKER 2004)

Dessa forma, o impacto de eventos ambientais sobre o epigenoma permitindo que um genótipo, através da plasticidade fenotípica, se manifeste através de múltiplos fenótipos, assume fundamental importância na hipótese da programação fetal (BLACKMORE; OZANNE, 2015).

As mudanças epigenéticas não afetam somente o fenótipo dos descendentes da primeira geração, mas, pelo fato dessas mudanças não serem apagadas na gametogênese, também afetam o fenótipo e a saúde das futuras gerações (BLACKMORE; OZANNE, 2015).

4.3 Fatores ambientais do pré-natal e nascimento

A associação do baixo peso ao nascer com a pressão arterial tem sido descrita em crianças, adolescentes e adultos de todas as idades. Embora inicialmente muitos desses estudos tenham encontrado uma relação inversa entre o peso ao nascer e a pressão arterial, um

crescente número de publicações não confirmou essa associação (EDVARDSSON et al., 2012).

Em um estudo prospectivo longitudinal, Falkner et al. (2004), estudaram a correlação entre os parâmetros de nascimento e os níveis absolutos de pressão arterial em uma população multirracial de 250 crianças dos Estados Unidos entre 11 e 14 anos. Apesar de 36% dos participantes do estudo ter baixo peso ao nascer, não foi encontrada relação entre o peso ao nascer e a pressão arterial nesse estudo.

Salviet et al.(2010) também não encontrou correlação entre a pressão arterial e o peso ao nascer em 1.122 algerianos e 935 italianos adolescentes pós púberes, concluindo que o peso atual, e não o peso ao nascer foi o principal determinante da pressão arterial.

Nos estudos em que o baixo peso ao nascer esteve associado com o aumento da pressão arterial, o efeito do peso sobre a pressão arterial foi de pequena magnitude, com um aumento aproximado de 2 mmHg na pressão arterial para cada 01 kg de redução do peso de nascimento. De maneira interessante, esse efeito é mais evidente após a sexta década de vida, sugerindo que a programação fetal possa ser amplificada pelo envelhecimento, estilo de vida e fatores tradicionais de risco cardiovascular (BRUNO et al., 2015).

Em um estudo que incluiu 15.629 crianças com idade de 5 a 15 anos, que participaram do Health Survey for England, de 1995 a 2002 (PRIMATESTA et al., 2005), foi encontrada uma baixa, porém significativa associação entre baixo peso e pressão sistólica absoluta, que se acentuou após ajuste para o peso atual. Não foi encontrada diferença significativa do efeito do ganho de peso sobre a pressão arterial a partir do nascimento até a idade de 13 a 15 anos, entre os nascidos de baixo peso e peso normal, concluindo os autores que as mudanças das medidas corporais na infância e na adolescência têm um efeito mais importante sobre a pressão arterial do que o peso ao nascer.

Gamborg et al. (2007) conduziram um estudo de metanálise regressiva, que incluiu 197.954 adultos de 20 coortes nórdicas, uma delas composta por 166.249 conscritos masculinos suecos, encontrou uma associação inversa entre o peso ao nascer e a pressão arterial, independente do ajuste para o peso atual. A associação era mais forte nos grupos de maior idade, sendo o efeito estimado do peso ao nascer sobre a pressão arterial aos 50 anos era de -1.52 mmHg/ Kg em homens e -2.8 mmHg em mulheres.

Há evidências de que as associações reportadas entre o peso ao nascer e pressão arterial possam não ser linear, visto que um peso aumentado ao nascer também pode afetar adversamente a pressão arterial (BRUNO et al. 2015). Além disso, artigos de publicação mais recente sugerem haver uma relação positiva entre o ganho de peso pós - natal e a pressão

arterial em crianças, a qual é mais pronunciada em crianças nascidas com baixo peso (EDVARDSSON et al., 2012). Ser nascido com baixo peso não significa necessariamente que o IMC irá permanecer nos percentis inferiores durante toda a infância. Muitas crianças nascidas PIG, irão passar por uma retomada acelerada do crescimento, ganhando peso acima do esperado e atingindo percentis mais elevados de peso. O rápido ganho de peso pode levar a um aumento desproporcional da massa gorda em relação à massa muscular, gerando resistência à insulina. Notavelmente, as crianças de menor peso ao nascer e que adquiriram mais peso após o nascimento são as que apresentam maiores valores de pressão arterial.

Vários estudos analisaram o possível impacto da retomada de crescimento pós-natal sobre os valores da pressão arterial em crianças e adultos com resultados discrepantes. (HEMACHANDRA et al., 2007; HORTA et al., 2003; KARK et al., 2009; LAW et al., 2002). Tem sido demonstrado que os valores de pressão arterial durante a adolescência podem ser influenciados pelo peso ao nascer e pelas mudanças mais recentes de peso durante o crescimento, porém quando inseridos nos modelos, o peso atual permanece sendo o mais importante preditor da pressão arterial no adolescente. Estes achados sugerem que o baixo peso ao nascer pode, em parte, aumentar o risco de elevação da pressão arterial através de uma maior suscetibilidade a fatores ambientais como o ganho de peso após o nascimento (BRUNO et al., 2015).

A análise das relações entre peso ao nascer, crescimento pós-natal e valores de pressão arterial no adulto, é complicada pela forte correlação entre o peso e a pressão arterial no adulto. Considerando que o peso atual pode estar no caminho causal, ou seja, ser um mediador, e não um confundidor, entre o peso ao nascer e a pressão arterial, o ajuste para o peso atual pode artificialmente atenuar ou mesmo reverter uma associação positiva, como também fortalecer uma associação negativa já existente (TU et al., 2005; LUCAS et al., 1999). Além disso, fatores maternos, como tabagismo durante a gestação, ou obesidade materna, ambos os fatores relacionados a um baixo nível socioeconômico, podem potencialmente influenciar o crescimento infantil e as subseqüentes medidas de risco cardiovascular.

Em um recente estudo (FERRARO et al., 2017), com base em dados de 1.141 indivíduos provenientes de uma coorte prospectiva concebida na cidade de Ribeirão Preto – Brasil, acompanhados do nascimento até a idade adulta, foi observada uma relação inversa entre o peso ao nascer e hipertensão no adulto, sendo que o peso atual, por ser considerado um mediador, não entrou no modelo ajustado para variáveis confundidoras. Entre os efeitos do crescimento pós-natal, foram encontrados nesse estudo uma forte associação entre

hipertensão no adulto e aumento da estatura na primeira década de vida, e entre hipertensão no adulto e aumento de peso na segunda década de vida, os quais foram mais determinantes para o desenvolvimento da hipertensão do que o crescimento pré-natal.

Bebês nascidos com baixo peso apresentam uma propagação e reflexão mais rápida da onda de pulso como uma possível consequência do aumento da rigidez da parede aórtica. A chegada antecipada da onda refletida, alcançando o ventrículo esquerdo durante a sístole, poderia explicar o aumento da pressão gerada pelo ventrículo, como também o aumento da pressão sistólica e da tensão da parede ventricular. Entretanto, grandes estudos epidemiológicos em populações de meia idade e de idosos falharam em demonstrar uma associação significativa entre o peso ao nascer e outros parâmetros de rigidez arterial, ainda que a associação do peso ao nascer com a pressão arterial tenha permanecido nesses grupos. Uma explicação para isso pode estar no fato de que as medidas da rigidez arterial estejam principalmente ligadas às propriedades de elasticidade das artérias, hipertrofia fibrocelular e hiperplasia intimal, e que, com o avançar da idade, essas medidas sejam mais influenciadas pelos processos ateroscleróticos, o que poderia mascarar os efeitos modificadores mais sutis (BRUNO et al., 2015).

No estudo de coorte longitudinal ENIGMA, Miles et al. (2011), com base na análise de dados hemodinâmicos (resistência vascular periférica, frequência cardíaca, volume de ejeção e débito cardíaco) referentes a 882 adultos jovens com média de 21 anos, não encontraram relação significativa entre o peso ao nascer e a VOP aórtica, e, em relação a pressão arterial, foi encontrado um aumento discreto da PAS somente entre os homens com peso ao nascer no quartil inferior.

Diferentemente, em um estudo de caso controle, Tauzin et al. (2014) encontrou aumento da VOP carotídeo-radial e da PA entre jovens com idade de 21 anos nascidos prematuros e com baixo peso ao nascer.

A prematuridade também tem sido associada, predominantemente, com níveis pressóricos mais elevados, mas não com o diagnóstico de hipertensão, possivelmente, devido ao acompanhamento relativamente curto da maioria dos estudos em relação à idade de aparecimento da hipertensão, entretanto, o papel da restrição do crescimento intra-uterino na associação do baixo peso com a pressão arterial não está completamente esclarecido, visto que uma grande parte dos estudos não levou em consideração a idade gestacional e a adequação do peso ao nascer para idade gestacional. Considerando que a prematuridade não abrange todos os nascimentos de baixo peso, ela deve ser considerada por si só como um fator de risco para elevação da pressão arterial (BERTAGNOLLI et al., 2016). Entretanto, em um

estudo sobre a relação da rigidez arterial com o peso ao nascer e a idade gestacional em crianças separadas em três grupos, – prematuras e PIG, prematuras e AIG, prematuras e a termo -, Cheug et al. (2004), encontrou valores mais elevados de pressão arterial e da VOP braquiorradial somente no grupo das crianças prematuras PIG, sugerindo que a associação da prematuridade com aumento da rigidez arterial é dependente do RCIU.

O peso da mãe no início da gestação é considerado fator de risco ao nascer para o desenvolvimento de obesidade, diabete e hipertensão (DRAKE e REYNOLDS, 2010). Em um estudo de coorte retrospectivo, (WHITAKER, 2004), filhas de mães obesas tinham o dobro de probabilidade de mães não obesas de serem GIG. Foi observado também que as mães que fumaram durante a gestação tinham mais probabilidade que as não fumantes de ter filhos que fossem PIG, e esses bebês tinham mais do que o dobro de probabilidade de se tornarem pré - escolares obesos. Qualquer que seja o mecanismo ligando o tabagismo materno à obesidade na infância, isso se torna relevante devido à emergente evidência de que o risco da morbidade relacionada à obesidade é maior em crianças que se tornaram obesas após terem nascido com baixo peso, do que em crianças que se tornaram obesas, tendo nascidas com peso normal ou elevado.

No momento do nascimento, o parto cesáreo também já foi associado ao maior risco cardiovascular futuro (BOUHANICK et al, 2014.). Este poderia ser um efeito indireto, tendo em vista que crianças nascidas de cesárea apresentam maior risco de se tornarem obesas (ERIKSSON et al., 2007), e dessa forma se associarem ao maior risco cardiovascular. O tipo de parto tem sido associado ao desenvolvimento de obesidade e alterações metabólicas ao longo da vida. Um dos possíveis mecanismos propostos seria que a não passagem do recém nascido pelo canal vaginal poderia causar uma mudança em sua microbiota intestinal, descrita como disbiose intestinal, que poderia afetar o metabolismo e armazenamento de energia, sendo considerada como um fator de ligação entre a genética e o meio ambiente no desenvolvimento do excesso de peso (BOUHANICK et al., 2014).

A frequência cardíaca (FC) também pode ter relação positiva com RCIU e prematuridade, o que parece ser decorrente de um aumento da atividade simpático adrenal na infância, sugerindo que o controle cardiovascular pode ser diferentemente programado nesses casos, aumentando a chance de desenvolver hipertensão na vida adulta (JOHANSSON et al., 2007). A elevação da frequência cardíaca está associada com a rigidez arterial e padrões anormais de tensão de cisalhamento na superfície endotelial, causando ativação de mecanorreceptores e de vias complexas intracelulares (mecanotransdução), o que levaria a um fenótipo arterial aterogênico. Além disso, dados epidemiológicos das últimas seis décadas têm

evidenciado que a elevação da frequência cardíaca em repouso pode estar associada ao aumento do risco de mortalidade cardiovascular e por outras causas, tanto na população geral (com ou sem fatores de risco), como naquela com doença cardiovascular estabelecida (MENOWN et al., 2013). Contudo, frequências cardíacas maiores entre os menores quartis de peso ao nascer não foram encontradas no estudo ENIGMA (MILES et al., 2011).

4.4 Rigidez arterial

As medidas usadas como marcadores de mudanças estruturais das artérias são a complacência, distensibilidade e a rigidez. Embora a complacência e distensibilidade sejam usadas como medidas de rigidez, a distensibilidade se refere às propriedades elásticas de uma artéria, enquanto a complacência é a medida da capacidade local de um vaso responder a mudanças no volume sanguíneo (URBINA et al., 2009).

A rigidez arterial é uma propriedade dinâmica dependente da estrutura e função vascular, e da pressão arterial (PA), sendo esta o seu principal determinante. Desta forma, o aumento da PA causa elevação da rigidez arterial (O'ROURKE et al., 2002).

Os principais componentes da parede arterial são o colágeno, a elastina e a musculatura lisa, sendo que as artérias centrais são relativamente mais elásticas que as periféricas por sofrerem uma menor influência do tônus muscular liso, e por conterem em sua estrutura uma proporção maior de elastina em relação ao colágeno. (TOWNSEND et al., 2015).

A rigidez arterial tem um papel importante na patogênese da doença cardiovascular, uma vez que seu aumento antecede a elevação da pressão arterial sistólica e a pressão de pulso (MITCHELL, 2014). Considerando que hipertensão arterial sistólica é o maior fator de risco para doença coronariana, acidente vascular cerebral e de mortalidade cardiovascular e geral, não é surpresa a rigidez arterial ser considerada um preditor de doença cardiovascular no adulto (URBINA et al., 2009).

4.5 Velocidade de onda de pulso

A velocidade de onda de pulso (VOP) é considerada o método padrão ouro para a medida da rigidez arterial por ser relativamente simples, de grande confiabilidade e, principalmente, pela ampla evidência de sua associação com o risco cardiovascular (TOWNSEND et al 2015). Tem como base o princípio de que a pressão de pulso, gerada pela ejeção ventricular, é propagada através das artérias e seus ramos em uma velocidade

determinada pela geometria e propriedades elásticas da parede arterial. A medida da VOP pode ser expressa através da seguinte forma:

$$\text{VOP} = \frac{\text{ENRIJECIMENTO}}{\text{COMPLACÊNCIA} + \text{ELASTICIDADE}}$$

A onda de pulso decorrente da ejeção ventricular, ao alcançar um ponto de descontinuidade estrutural ou geométrica na ramificação arterial, gera uma onda refletida, retrógrada, em direção a aorta ascendente, que em condições normais chega ao ventrículo esquerdo durante a diástole. Quando a VOP está aumentada, a onda refletida retorna mais rápido para a aorta ascendente e ventrículo esquerdo, durante a sístole ao invés da diástole, causando aumento adicional das pressões aórtica e ventricular esquerda e, conseqüentemente, hipertrofia ventricular esquerda.

A medida da VPO aórtica é realizada no segmento carotídeo-femoral, onde são colocados dois tonômetros (transdutores sensíveis a pressão) sobre a pele nas partes mais proeminentes da artéria carótida comum e femoral direitas, estando o indivíduo na posição supina. A distância entre os tonômetros é medida manualmente, e o intervalo de tempo entre o início da onda de pulso carotídea e o início da onda de pulso femoral é medido através de um sistema automático computadorizado acoplado aos tonômetros. A VOP é então calculada como a distancia/tempo (m/s) (PIZZI et al. 2011).

A VOP carotídeo-femural (VOPcf) está fortemente relacionada com a aterosclerose, constituindo um marcador precoce de risco cardiovascular em hipertensos (BLACHER et al. 1999), além de estar associada a desfechos cardiovasculares fatais e não fatais, independente de fatores de risco tradicionais, inclusive a idade (HANSEN et al.2006).

Uma revisão sistemática (BEN-SHLOMO et al., 2014) que incluiu 16 estudos com 17.635 participantes revelou uma razão de risco de 1,45 para diferentes eventos cardiovasculares por aumento de um desvio padrão da VOPcf. Essa razão de risco foi ainda maior entre os participantes mais jovens e permaneceram significativas mesmo após ajuste para a presença de fatores de risco cardiovascular convencionais.

Uma publicação recente de valores de referencia para a VOP irá contribuir para expandir o seu uso clínico e prover mais informações sobre o fenótipo vascular em populações mais jovens. (REFERENCE VALUES FOR ARTERIAL STIFFNESS' COLLABORATION, 2010).

Contudo, apesar de atrativo pela simplicidade, o uso de valores de referência para estimativa de risco cardiovascular apresenta limitações. Além de haver uma relativa contínua e progressiva relação entre risco e a VOP (VLACHOPOULOS et al, 2010), a pressão arterial, um dos principais determinantes da VOP, pode elevar-se transitoriamente e confundir os valores da VOPcf devido a rigidez não linear da parede aórtica (TOWNSEND et al., 2015).

Mesmo que sejam adotados valores de referência por faixa etária, não está completamente claro se o aumento da rigidez arterial com o envelhecimento, observado em várias populações, não possa ser considerado pelo menos em parte um processo patológico e, tal como para a pressão arterial, se os valores de normalidade da VOP possam não ser definidos pela idade (TOWNSEND et al., 2015).

Outro fator que parece estar associado com a VOP é a obesidade. Dangardt et al. (2013) encontraram uma associação da VOP e da PAD com obesidade em adolescentes. Nesse estudo, 28 adolescentes obesos e 14 controles de peso normal, foram acompanhados durante 05 anos, dos 14 aos 19 anos. Após esse período a VOP aumentou 25% em obesos versus 3% nos controles, e a PAD aumentou 23% versus 6%, sendo que essas diferenças foram fortemente associadas ao z-score do IMC aos 14 anos, indicando que a obesidade tem um efeito adverso sobre a adaptação vascular.

Reforçando essa associação, um estudo de metanálise recente (HUDSON et al., 2015) encontrou moderada evidência de que crianças obesas tenham maior rigidez arterial do que crianças de peso normal, especialmente em artérias centrais, medida pela VOP. As principais explicações para o aumento da rigidez arterial em obesos, segundo os autores, incluem a resistência a insulina, dislipidemia, fatores genéticos, e hipertensão.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo de coorte, desenvolvido conjuntamente pela Universidade Federal do Maranhão, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e Universidade Federal de Pelotas e financiado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia, utilizando dados de uma coorte realizada em São Luís– MA, originalmente intitulada “Determinantes ao longo do ciclo vital da obesidade, precursores de doenças crônicas, capital humano e saúde mental - Coortes RPS”. Incluem entre os objetivos dessa coorte de nascimento a investigação de determinantes precoces da saúde na infância, adolescência e vida adulta, o registro das tendências temporais dos indicadores de saúde na adolescência e vida adulta, a coleta de dados sobre o estado nutricional e de saúde que serão utilizados para desfechos futuros nesta população.

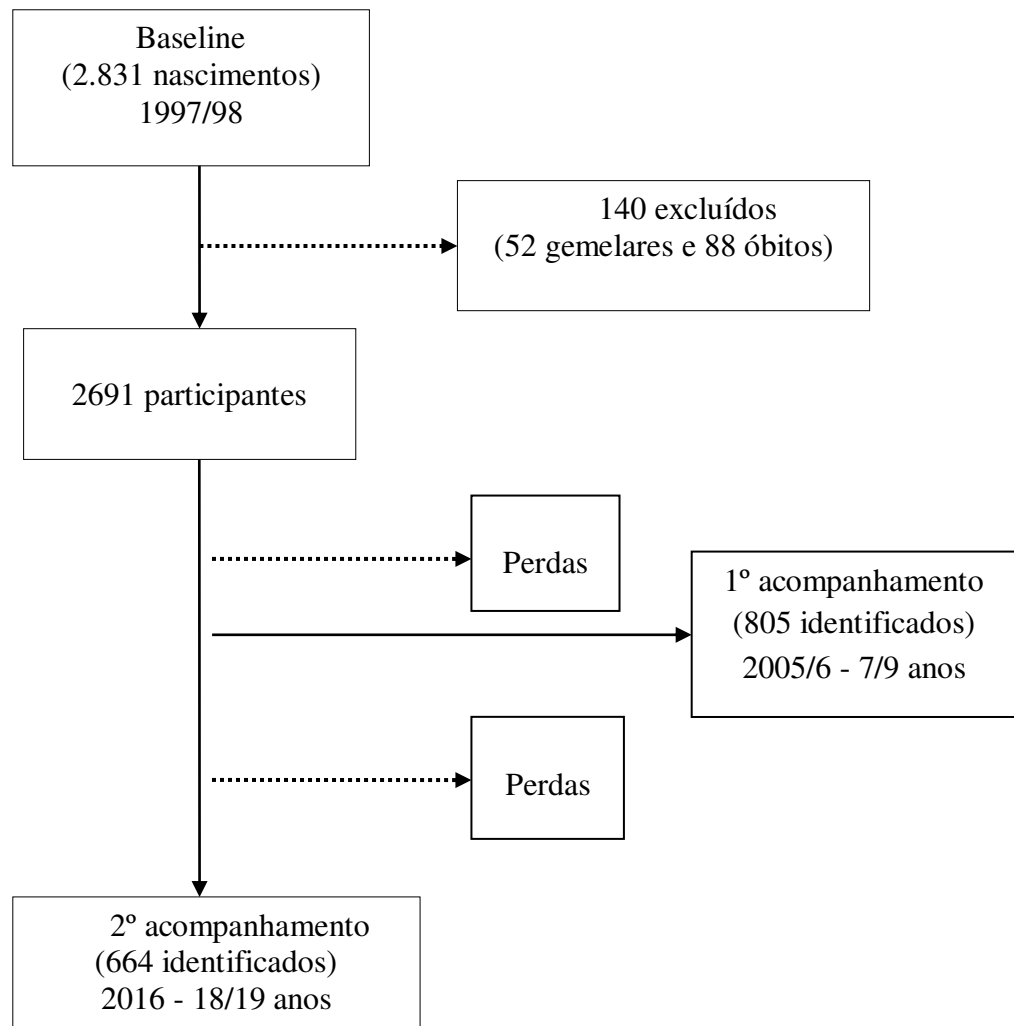
5.2 Participantes e amostra

A Coorte RPS na cidade de São Luís - MA se iniciou ao nascimento em dez hospitais da cidade, públicos e privados, no período de março de 1997 a fevereiro de 1998. A base amostral do estudo foi representativa dos nascimentos na cidade, uma vez que incluiu 96,3% dos nascimentos do período, excluindo os nascimentos não-hospitalares e os nascimentos ocorridos em hospitais onde havia menos de 100 partos por ano. Utilizou amostragem sistemática com estratificação proporcional de acordo com o número de nascimentos em cada maternidade, de um em cada sete partos. Nesta primeira etapa da coorte, de um total de 2.831 nascimentos, foram excluídos gestações múltiplas ($n = 52$) e os óbitos ($n = 88$), resultando em uma amostra final de 2.691 nascidos vivos.

Após o nascimento, o primeiro acompanhamento dessa coorte aconteceu em 2005/6, quando cerca de 800 crianças em idade escolar entre 7/9 anos retornaram para avaliação, porém os dados desse momento não foram utilizados no presente estudo.

Em 2015, tentou-se localizar todos os participantes da coorte inicial para um segundo acompanhamento aos 18/19 anos. A coleta de dados deste terceiro momento se iniciou em janeiro de 2016 e se estendeu até novembro de 2016. Um total de 664 adolescentes que participaram ao nascimento da coorte inicial foram identificados e aceitaram participar, comparecendo para uma nova avaliação. **(Figura 1)**

Figura 1 – Fluxograma da coorte de São Luís, MA



Coleta de Dados

Foram utilizados dados da coorte coletados ao nascimento (baseline) e no acompanhamento da adolescência aos 18/19 anos. A partir do *Questionário de Entrevista Nascimento* (ANEXO A) preenchido após o parto foram obtidas: Características socioeconômicas e demográficas (escolaridade da mãe, escolaridade do pai, renda familiar, ocupação do chefe da família); Características do pré-natal e nascimento (idade da mãe, altura da mãe, peso da mãe antes do início da gestação, data da última menstruação, data do parto, tipo de parto, peso ao nascer).

O peso no início da gestação e a data da última menstruação foram informados pela mãe. O décimo quinto dia do mês foi considerado para todos os casos em que o dia da menstruação (mas não o mês) era ignorado.

Toda a coleta e digitação de dados referente aos adolescentes foi realizada pelo aplicativo Research Electronic Data Capture (RedCap) (<https://redcap.vanderbilt.edu/>), permitindo que a digitação dos dados fosse realizada no momento de sua coleta. Foram utilizados os seguintes dados coletados nesta etapa: velocidade de onda de pulso, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, frequência cardíaca de repouso, peso e estatura

A pressão arterial foi medida pelo método oscilométrico com aparelho automático OMRON modelo HEM-742INT. As mediadas foram feitas com intervalo de um minuto, na posição sentada, com o braço dominante apoiado em suporte de modo que a artéria radial ficasse no mesmo nível do coração, e a média entre as três medidas foi utilizada para análise.

Em seguida, após a aferição da pressão arterial, foi medida a velocidade de onda de pulso no segmento carotídeo-femural por pessoal treinado e capacitado, utilizando o sistema automático computadorizado SphymoCor AtCor Medical. A medida da VOPcf foi obtida após repouso em posição supina por dez minutos, em um ambiente silencioso e com temperatura do ar controlada, e usando vestimenta que permitia o acesso aos pulsos femural e carotídeos diretos. Dois tonômetros (transdutores) são colocados sobre a pele das áreas mais proeminentes da artéria carótida comum direita e femoral direita, para que seja obtido pelo sistema o intervalo de tempo entre o início da onda carotídea e o início da onda femural. Apenas um tonômetro está conectado ao sistema, de modo que para obtenção da medida da VOP são necessárias duas leituras sequenciais, com intervalo de 10 a 20 segundos, em sincronia com o ECG.

Com uma fita métrica, foi aferida a distância carotídeo-femural, subtraindo-se a medida da distância entre fúrcula esternal e o sítio carotídeo, da distância medida entre a fúrcula esternal e o sítio femural. A VOPcf foi então calculada como a razão da distância entre os dois transdutores e o intervalo de tempo entre as duas ondas. Foram realizadas 02 medidas da VOP e, caso houvesse desvio significativo entre as medidas, uma terceira medida era realizada.

A frequência cardíaca de repouso foi obtida por meio do monitoramento eletrocardiográfico cardíaco realizado durante a medida da VOPcf.

O peso e a altura foram aferidos por pessoal capacitado seguindo técnicas padronizadas: pessoa descalça e usando roupa leve. Para as medidas antropométricas, foi

utilizada balança do medidor de composição corporal Bod Scan Cosmed, e o antropômetro ALTUREXATA apoiado na parede para medidas na posição ortostática. A partir do peso e altura foi calculado o IMC do adolescente.

5.4 Variável Latente Situação Socioeconômica Familiar

A variável latente situação socioeconômica familiar (SES) foi formada pelas seguintes variáveis coletadas ao nascimento: a) escolaridade materna (0 a 4 anos, 5 a 8 anos, 9 a 11 anos e 12 ou mais anos de estudo); b) escolaridade paterna (0 a 4 anos, 5 a 8 anos, 9 a 11 anos e 12 ou mais anos de estudo); c) ocupação do chefe da família (trabalhadores manuais não qualificados, trabalhadores manuais semi-qualificados e qualificados e trabalhadores não manuais, segundo classificação do *International Standard Classification of Occupation* (ISCO); e d) renda familiar mensal com base no salário mínimo nacional brasileiro vigente no período de 1997/98, categorizada em: até 1 salário mínimo, de 2 a 3 salários mínimos, de 3 a 4 salários mínimos, de 4 a 5 salários mínimos, de 5 a 10 salários mínimos, ≥ 10 salários mínimos.

5.5 Variável Latente Fenótipo de Risco Vascular

A variável latente “fenótipo alteração vascular” foi construída a partir dos seguintes indicadores utilizados como variáveis numéricas contínuas: velocidade de onda de pulso (VOP), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial sistólica (PAS) e frequência cardíaca de repouso (FCR).

5.6 Variáveis Observadas/Dependentes

As seguintes variáveis foram consideradas como dependentes no caminho entre a variável latente SES e a variável latente FRV: idade materna como variável contínua discreta, IMC materno como variável contínua; tipo de parto categorizado em vaginal e cesáreo; peso ao nascer em gramas como variável contínua; idade gestacional em semanas como variável contínua, IMC adolescente categorizado em baixo peso $< 18,5\text{Kg/m}^2$, eutrofia entre 18.5 – 24.9 Kg/m^2 , sobrepeso entre 25- 29.9 Kg/m^2 e obesidade $\geq 30\text{Kg/m}^2$

5.7 Processamento e Análise Estatística

Considerando as perdas de seguimento da amostra, foi realizada uma comparação das variáveis ocupação do chefe da família, escolaridade materna, escolaridade paterna, renda familiar, tipo de parto, idade gestacional e peso ao nascer entre os adolescentes que participaram da primeira fase do estudo e os que não compareceram à segunda fase do estudo, a fim de se obter uma análise ponderada das estimativas das perdas do seguimento.

Menos adolescentes que nasceram de parto cesariano retornaram para o acompanhamento aos 18/19 anos. Neste contexto, a amostra foi ponderada pelo cálculo da probabilidade de se comparecer, em função do tipo de parto, à visita de acompanhamento aos 18/19 anos, usando um modelo de regressão logística. O inverso desta probabilidade de seleção foi então, calculado, e esta variável foi usada para ponderar as estimativas do modelo de equações estruturais.

5.8 Modelo Teórico Proposto

No modelo teórico proposto (**figura 2**), a SES seria um determinante mais distal (variável exógena), exercendo efeitos diretos sobre as variáveis idade da mãe, IMC pré gestacional, idade gestacional, peso ao nascer e na variável latente “fenótipo de risco vascular”

A SES pode exercer, ainda, efeito indireto sobre a idade gestacional, tipo de parto e peso ao nascer, via IMC da mãe.

A idade da mãe pode exercer efeitos diretos sobre o IMC pré-gestacional, idade gestacional, tipo de parto, peso ao nascer, IMC do adolescente e “fenótipo de risco vascular”.

Na gestação, o IMC materno pode exercer um efeito direto sobre a idade gestacional, tipo de parto, peso ao nascer, ou indireto via IMC do adolescente sobre o “fenótipo de risco vascular”. Pode ainda estar diretamente associado ao “fenótipo de risco vascular”.

O tipo de parto pode exercer um efeito direto, e outro indireto, sobre a variável latente “fenótipo de risco vascular”, via idade gestacional ou, ainda, via IMC do adolescente.

Ao nascimento, idade gestacional e o peso ao nascer e podem exercer um efeito direto sobre o “fenótipo de risco vascular”, ou indireto, via IMC do adolescente.

Na adolescência, próximo ao desfecho, o maior IMC do adolescente pode ter efeito direto sobre o “fenótipo de risco vascular”.

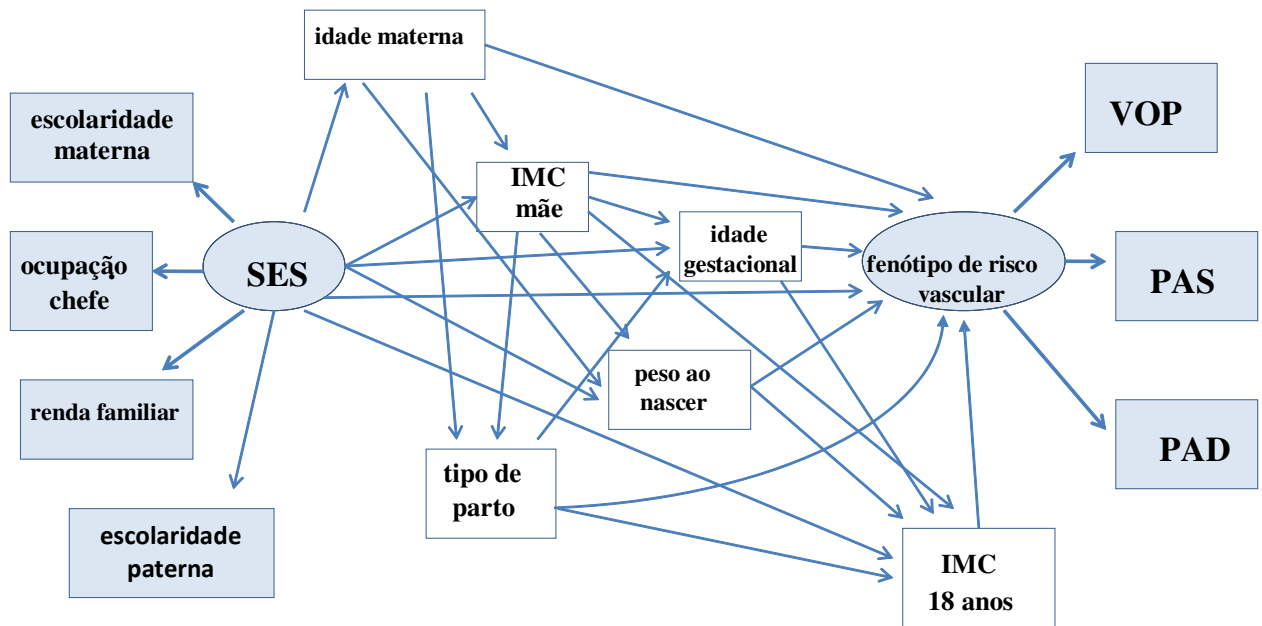


Figura 2: Modelo de equações estruturais

5.9 Modelagem de Equações Estruturais

A modelagem de equações estruturais (MEE) é uma ferramenta epidemiológica para testar hipóteses de relações entre variáveis latentes e variáveis observadas, permitindo a análise de um conjunto de equações estruturais e reduzindo o erro de mensuração no processo de estimação (KLINE, 2015).

Para as variáveis latentes, se adotou como pressupostos: cargas convergentes acima de 0.50 em análise fatorial exploratória (AFE); posteriormente, as latentes foram validadas por meio de análise fatorial confirmatória (AFC). Foi utilizado o software *Mplus* versão 7.0, adotando-se os seguintes parâmetros: a) o p-valor maior que 0.05 no teste do qui-quadrado (χ^2); b) $p < 0.08$ e um limite superior do intervalo de confiança de 90% inferior a 0.08 para o *Root Mean Square Error of Approximation* (RMSEA); c) CFI (Comparative Fit

Index) e TLI (Tucker-Lewis Index) $> 0,90$ e d) valores menores que 1.0 para o WRMR (BYRNE, 2012).

Para o modelo de modelagem estrutural foi utilizado o estimador WLSMV e parameterização theta. Para determinar se o modelo de modelo teórico apresentou bom ajuste, foram consideradas as mesmas estimativas já descritas anteriormente para AFC (BYRNE, 2012). Os valores do qui quadrado, graus de liberdade e p – valor foram avaliados, porém não foram adotados como parâmetros de ajuste do modelo devido a sua sensibilidade ao tamanho da amostra.

6 Aspectos Éticos

Para participação no estudo na época do nascimento, em RP e SL foi solicitada permissão a todos os diretores clínicos dos hospitais e às puérperas eram explicados os motivos da pesquisa e solicitada sua colaboração. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário/UFMA (Nº 3104-476/2005). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 4). Em 2015 também foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário/UFMA (nº 19/ 2015).

7 RESULTADOS

ARTIGO

**FATORES AMBIENTAIS DO PRÉ-NATAL E NASCIMENTO ASSOCIADOS AO
RISCO CARDIOVASCULAR EM ADOLESCENTES: COORTE RPS SÃO LUÍS - MA**

(A ser submetido à revista “Journal of Development Origins of Health and Disease”)

Fatores ambientais do pré-natal e nascimento associados ao risco cardiovascular em adolescentes: coorte RPS São Luís, MA, Brasil

Environment prenatal and birth factors associated with cardiovascular risk: RPS cohort São Luís, MA, Brazil

Marconi Satuf Amaral¹, Cecília Claudia Costa Ribeiro de Almeida²

¹Mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva – Universidade Federal do Maranhão- UFMA. ²Docente do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva Universidade Federal do Maranhão- UFMA.

Correspondência Rua Barão de Itapary, nº 155, Centro, CEP: 65020 – 070. São Luís, Maranhão, Brasil. E-mail: pgscufma@gmail.com

RESUMO

De acordo com a hipótese da programação fetal, fatores ambientais relacionados ao período fetal e perinatal poderiam causar modificações na estrutura e função da parede dos vasos, afetando o fenótipo vascular e aumentando o risco cardiovascular. O objetivo desse estudo foi analisar a associação dos fatores ambientais do pré-natal e nascimento com o risco cardiovascular em adolescentes na Coorte RPS - 1997/98, na cidade de São Luís, Brasil. Foram usados dados de dois momentos da Coorte: nascimento (baseline) e seguimento aos 18-19 anos. O "Fenótipo de risco vascular" foi a variável latente composta pelos indicadores pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e velocidade de onda de pulso. Um modelo teórico de associação entre fatores do baseline (situação socioeconômica, IMC pré-gestacional, idade da mãe, idade gestacional, peso ao nascer, tipo de parto), o IMC do adolescente, e a variável de desfecho "fenótipo de risco vascular" (FRV), foi construído e analisado por meio da modelagem de equações estruturais. Ter excesso de peso na adolescência foi associado diretamente a maiores valores do "fenótipo de risco cardiovascular" ($CP = 0,529$; $p \leq 0,001$). O excesso de peso do adolescente ainda foi via das associações indiretas do IMC pré-gestacional ($CP = 0.096$; $p \leq 0,001$) e do maior peso ao nascer ($P = 0.013$, $p = 0.013$) com o "fenótipo de risco vascular". Mais próximo ao desfecho, exercendo um efeito direto, mas participando também dos caminhos indiretos, o excesso de peso na adolescência foi o fator mais importante na associação dos fatores ambientais do pré-natal e nascimento com risco cardiovascular.

Palavras chave: adolescentes, modelagem de equações estruturais, pressão arterial, risco cardiovascular, velocidade de onda de pulso.

INTRODUÇÃO

A detecção precoce dos fatores de risco para doença cardiovascular possibilita que sejam adotadas estratégias mais eficientes para sua prevenção, de modo a impedir a progressão para a fase terminal da doença^{1,2}.

Além da pressão arterial, a busca por outros marcadores de risco cardiovascular tem despertado o interesse nas propriedades funcionais das paredes vasculares envolvidas no processo de envelhecimento e enrijecimento arteriais. A velocidade de onda de pulso é considerada o melhor parâmetro de medida da rigidez arterial, e tem sido apontada como um preditor de risco cardiovascular independente dos fatores de risco tradicionais como a pressão arterial³⁻⁶.

O baixo peso ao nascer e a prematuridade tem sido associados à elevação da pressão arterial, principalmente a sistólica⁷⁻¹¹. A explicação para isso pode estar na hipótese da programação fetal, que parte do pressuposto de que os períodos imediatamente antes e imediatamente após o parto estariam envolvidos na programação do risco cardiovascular¹²⁻¹⁶. Assim como a pressão arterial, mais recentemente a VOP também tem sido associada ao baixo peso ao nascer¹⁷⁻²⁰.

Os estudos sobre a associação entre fatores ambientais do período do pré-natal e nascimento com o aumento de risco cardiovascular têm utilizado tanto a VOP como a pressão arterial como variável de desfecho, obtendo resultados controversos²¹⁻²⁶. Entretanto, existem evidências de que o uso em conjunto dessas duas variáveis possa trazer mais informações sobre o fenótipo vascular, e acrescentar valor preditivo na associação dessas variáveis com o risco cardiovascular^{4,6,27-29}.

Embora associação do peso ao nascer com o risco cardiovascular futuro tenha sido o foco de atenção da maioria das pesquisas com base na programação fetal, outros fatores ambientais no período pré-natal e pós-natal, como os sócioeconômicos³⁰, a obesidade materna^{31,32}, o tipo de parto³³ e o ganho de peso após o nascimento³⁵⁻³⁷ estão envolvidos nessa associação, em uma relação temporal complexa e de multicausalidade, que não tem sido bem explorada nos modelos de regressão convencionais^{21,30,38,39}.

A modelagem com equações estruturais permite avaliar efeitos diretos e indiretos de um conjunto de variáveis interligadas, além de reduzir o erro de mensuração de variáveis de difícil estimação, como o risco cardiovascular em adolescentes, através da construção de variáveis latentes formadas por um conjunto de indicadores clínicos que refletem esse desfecho.

Assim, utilizando a modelagem de equações estruturais, no presente estudo, a variável latente “fenótipo de risco vascular - FRV” foi analisada como uma variável contínua deduzida da correlação entre os indicadores clínicos frequência cardíaca de repouso (FCR), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e VOP.

O objetivo desse estudo é avaliar os caminhos diretos e indiretos da associação dos fatores do ambiente pré-natal e neonatal com o desfecho FRV em adolescentes participantes da Coorte RPS- São Luís- Brasil, como também avaliar o papel do IMC do adolescente como mediador dessa associação.

MÉTODOS

População

A Coorte RPS na cidade de São Luís-MA se iniciou ao nascimento no período de março de 1997 à fevereiro de 1998 em dez hospitais da cidade, públicos e privados. A base amostral do estudo foi representativa dos nascimentos na cidade, uma vez que incluiu 96,3% dos nascimentos do período, excluindo os nascimentos não-hospitalares e os nascimentos ocorridos em hospitais onde havia menos de 100 partos por ano. Utilizou amostragem sistemática com estratificação proporcional de acordo com o número de nascimentos em cada maternidade, de um em cada sete partos. Nesta primeira etapa da coorte, de um total de 2.831 nascimentos, foram excluídos gestações múltiplas (n = 52) e os óbitos (n = 88), resultando em uma amostra final de 2.691 nascidos vivos.

Após o nascimento, o primeiro acompanhamento dessa coorte aconteceu em 2005/6, quando cerca de 800 crianças em idade escolar entre 7/9 anos retornaram para avaliação, porém os dados desse momento não foram utilizados no presente estudo.

Em 2015, tentou-se localizar todos os participantes da coorte inicial para um segundo acompanhamento aos 18/19 anos. A coleta de dados desta terceira etapa se iniciou em janeiro de 2016 e se estendeu até novembro de 2016. Um total de 664 adolescentes que participaram ao nascimento da coorte inicial foram identificados e aceitaram participar, comparecendo para uma nova avaliação. **(Figura 1)**

Coleta de dados

No presente estudo, somente foram utilizados os dados da coorte RPS - São Luís coletados ao nascimento (baseline) e no acompanhamento na adolescência aos 18/19 anos. A partir do *Questionário de Entrevista Nascimento* foram obtidas as características do pré-natal e nascimento: socioeconômicas e demográficas (escolaridade da mãe, escolaridade do pai, renda familiar, ocupação do chefe da família), idade da mãe, altura da mãe, peso da mãe antes do início da gestação, data da última menstruação, data do parto, tipo de parto, peso ao nascer.

O peso ao nascer foi obtido pela pesagem do bebê logo após o nascimento, sem roupas, usando uma balança infantil com calibração para dez gramas.

A idade gestacional foi obtida subtraindo-se a data do parto da data da última menstruação.

A partir do peso no início da gestação e da altura da mãe, foi calculado o índice de massa corpórea - IMC - através da fórmula: $IMC = \text{peso em kg} / \text{altura em metros}^2$.

Toda a coleta e digitação de dados referente aos adolescentes foi realizada pelo aplicativo Research Electronic Data Capture (RedCap) (<https://redcap.vanderbilt.edu/>), permitindo que a digitação dos dados fosse realizada no momento de sua coleta. Foram utilizados os seguintes dados coletados nesta etapa: velocidade de onda de pulso, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, frequência cardíaca de repouso, peso e estatura.

A pressão arterial dos adolescentes foram medidas pelo método oscilométrico com aparelho automático OMRON modelo HEM-742INT. Foram realizadas três medidas com intervalo de um minuto, na posição sentada, com o braço dominante apoiado em suporte de modo que a artéria radial ficasse no mesmo nível do coração, sendo que a média entre as três medidas foi utilizada para análise.

Em seguida, após a aferição da pressão arterial, foi medida a velocidade de onda de pulso no segmento carotídeo-femural por pessoal treinado e capacitado, utilizando o sistema automático computadorizado SphymoCor AtCor Medical. A medida da VOPcf foi obtida após repouso em posição supina por dez minutos, em um ambiente silencioso e com temperatura do ar controlada, e usando vestimenta que permitia o acesso aos pulsos femural e carotídeos diretos. Dois tonômetros (transdutores) foram colocados sobre a pele das áreas mais proeminentes da artéria carótida comum direita e femoral direita, para que seja obtido pelo sistema o intervalo de tempo entre o início da onda carotídea e o início da onda femural..

Com uma fita métrica, foi aferida a distância carotídeo-femural, subtraindo-se a medida da distância entre fúrcula esternal e o sítio carotídeo, da distância medida entre a fúrcula esternal e o sítio femural. A VOPcf foi então calculada como a razão da distância entre os dois transdutores e o intervalo de tempo entre as duas ondas. Foram realizadas 02 medidas da VOP e, caso houvesse desvio significativo entre as medidas, uma terceira medida era realizada

A frequência cardíaca de repouso foi obtida por meio do monitoramento eletrocardiográfico cardíaco realizado durante a medida da VOPcf.

O peso e a altura dos adolescentes foram aferidos por pessoal capacitado seguindo técnicas padronizadas: pessoa descalça e usando roupa leve. Para as medidas antropométricas,

foi utilizada balança do medidor de composição corporal Bod Scan Cosmed, e o antropômetro ALTUREXATA apoiado na parede para medidas na posição ortostática. A partir do peso e altura foi calculado o índice de massa corpórea – IMC- do adolescente.

Análise estatística

A modelagem de equações estruturais (MEE) é uma ferramenta epidemiológica para testar hipóteses de relações entre variáveis latentes (construtos) e variáveis observadas, permitindo a análise de um conjunto de equações estruturais e reduzindo o erro de mensuração no processo de estimação.

A variável latente situação socioeconômica familiar (SES) foi formada pelas seguintes variáveis coletadas ao nascimento: a) escolaridade materna (0 a 4 anos, 5 a 8 anos, 9 a 11 anos e 12 ou mais anos de estudo); b) escolaridade paterna (0 a 4 anos, 5 a 8 anos, 9 a 11 anos e 12 ou mais anos de estudo); c) ocupação do chefe da família (trabalhadores manuais não qualificados, trabalhadores manuais semi-qualificados e qualificados e trabalhadores não manuais, segundo classificação do *International Standard Classification of Occupation* (ISCO); e d) renda familiar mensal com base no salário mínimo nacional brasileiro vigente no período de 1997/98, categorizada em: até 1 salário mínimo, de 2 a 3 salários mínimos, de 3 a 4 salários mínimos, de 4 a 5 salários mínimos, de 5 a 10 salários mínimos, ≥ 10 salários mínimos.

A variável latente “fenótipo de risco vascular” (FRV) foi formada a partir dos seguintes indicadores utilizados como variáveis numéricas contínuas: velocidade de onda de pulso (VOP), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial sistólica (PAS) e frequência cardíaca de repouso (FCR).

As seguintes variáveis foram consideradas como dependentes no caminho entre a variável latente SES e a variável latente FRV: idade materna como variável contínua discreta, IMC materno como variável contínua; tipo de parto categorizado em vaginal e cesáreo; peso ao nascer em gramas como variável contínua; idade gestacional em semanas como variável contínua, IMC adolescente categorizado em baixo peso $< 18,5 \text{Kg/m}^2$, eutrofia entre $18.5 - 24.9 \text{ Kg/m}^2$, sobrepeso entre $25- 29.9 \text{ Kg/m}^2$ e obesidade $\geq 30 \text{Kg/m}^2$

Para as variáveis latentes, adotaram-se como pressupostos: cargas convergentes acima de 0.50 em análise fatorial exploratória (AFE); posteriormente, as latentes foram validadas por meio de análise fatorial confirmatória (AFC). Foi utilizado o software *Mplus* versão 7.0, adotando-se os seguintes parâmetros: a) o p-valor maior que 0.05 no teste do qui-quadrado (χ^2); b) $p < 0.08$ e um limite superior do intervalo de confiança de 90% inferior a

0.08 para o *Root Mean Square Error of Approximation* (RMSEA); c) CFI (Comparative Fit Index) e TLI (Tucker-Lewis Index) >0,90 e d) valores menores que 1.0 para o WRMR.

Para o modelo de modelagem estrutural foi utilizado o estimador WLSMV e parameterização theta. Para determinar se o modelo de modelo teórico apresentou bom ajuste, foram consideradas as mesmas estimativas já descritas anteriormente para AFC.

Menos adolescentes que nasceram de parto cesariano retornaram para o acompanhamento aos 18/19 anos. Neste contexto, a amostra foi ponderada pelo cálculo da probabilidade de se comparecer, em função do tipo de parto, à visita de acompanhamento aos 18/19 anos, usando um modelo de regressão logística. O inverso desta probabilidade de seleção foi então, calculado, e esta variável foi usada para ponderar as estimativas do modelo de equações estruturais.

RESULTADOS

No seguimento aos 18 anos, participaram do presente estudo 664 adolescentes, em um total de 25% da coorte original.

A média do IMC pré- gestacional foi 21.17 kg/m² (DP±2.93). O peso médio ao nascer foi 3.189 gramas (DP ± 0,5), sendo 8.13% (54) abaixo de 2.500 gramas e 4,82% (32) acima de 4.000 kg.

O índice de sobrepeso foi 13,25% (88) e o de obesidade 3,31% (22) entre os adolescentes. Os níveis médios de PAS e PAD foram 116 mmHg e 72 mmHg, respectivamente, e o valor médio da VOP 5.6 m/s. As demais características ao nascimento e na última fase de acompanhamento dos adolescentes estão descritas na **tabela 1**.

Todos os indicadores da latente “SES” apresentaram cargas convergentes maiores que 0.5, demonstrando um bom ajuste do modelo (**Tabela 2**).

A latente “fenótipo risco vascular” também apresentou um bom ajuste, com cargas convergentes dos indicadores PAS (CP 0,669 ; p <0,001), PAD (CP 0,633 ; p <0,001) e VOP (CP 0,545; p <0,001) maiores que 0.5 (**Tabela 2**). Inicialmente, uma análise fatorial confirmatória foi testada com a inclusão da variável frequência cardíaca de repouso, porém essa variável apresentou uma carga padronizada baixa, sendo excluída por não se adequar a essa latente.

O modelo de modelagem estrutural apresentou ajuste satisfatório para todos os parâmetros com exceção do p valor do teste do qui-quadrado (< 0,05), porém isto não foi adotado como parâmetro para ajuste do modelo devido a sua sensibilidade ao tamanho da amostra (**Tabela 3**).

A variável latente SES não teve efeito total sobre o FRV (CP -0,003; $p = 0,967$), entretanto, foi observado um efeito indireto positivo do SES sobre o FRV (CP 0,134; $p = 0,032$), sendo que as principais vias desse efeito passam pelo parto cesáreo e pelo aumento do IMC do adolescente (**Tabela 4**).

Foi encontrado um efeito total positivo do IMC pré-gestacional sobre FRV (CP 0,165; $p = 0,012$). O IMC pré-gestacional exerceu também, um efeito indireto positivo sobre o FRV (CP 0,092; $p = 0,001$), via um maior IMC do adolescente (CP 0,096 ; $p < 0,001$), e via aumento do peso ao nascer passando por um maior IMC do adolescente (CP 0,013; $p = 0,013$). A idade gestacional não apresentou efeito significativo sobre o FRV (CP -0,103; $p = 0,079$).

O peso ao nascer não teve efeito total sobre FRV (CP -0,024; $p = 0,664$). Observou-se que o peso ao nascer exerceu efeito direto e negativo sobre o FRV (CP -0,103; $p = 0,039$). Entretanto, o peso ao nascer exerceu, também, um efeito indireto e positivo sobre o FRV, via IMC do adolescente.(CP 0,079; $p = 0,002$).

O parto cesáreo exerceu um efeito total sobre o FRV, com significância limítrofe (CF 0,163; $p = 0,068$). O IMC do adolescente exerceu um forte efeito sobre o FRV (CP 0,529; $p = 0,001$).

DISCUSSÃO

No presente estudo, maiores valores para a variável FRV foram propostos como uma medida indireta das alterações vasculares incipientes dos adolescentes.

Os indicadores clínicos PAS, PAD e VOP da variável latente FRV estão associados a um risco contínuo e progressivo para eventos cardiovasculares^{29,40}, portanto, não seria adequado a adoção de um valor de corte para avaliação de risco, especialmente em uma população de adolescentes aparentemente saudáveis. Ressalta-se que o valor médio da PA entre os adolescentes nesse estudo (PAS 116mmHg / DP $\pm 12,33$ e PAD 72 mmHg / DP $\pm 7,5$) foi bem próximo ao valor de 115/75 mmHg, a partir do qual já existiria uma contínua relação de risco com mortalidade vascular apontado em estudo de metanálise⁴⁰. Ainda, para cada aumento em 1m/s da VOP aórtica há um incremento em 14% de eventos cardiovasculares conforme mostrado em outro estudo de metanálise²⁹. Assim, no presente estudo, a análise da latente FRV como uma variável contínua composta pelos indicadores VOP, PAS, PAD em seus valores absolutos reduziu o erro de aferição desse desfecho (erro tipo II).

A frequência cardíaca de repouso não foi incluída na composição da latente FRV, pois não se correlacionou com variáveis PAS, PAD e VOP, diferentemente do esperado^{41,42}. Uma explicação para isso pode estar no fato da aferição da frequência cardíaca ter sido realizada em uma única visita, o que não reflete sua variabilidade decorrente do balanço entre a atividade simpática e vagal observada nas medidas ambulatoriais de 24 horas⁴³. Ainda, é possível que a frequência cardíaca não desempenhe um papel preditor de risco cardiovascular em populações mais jovens⁴⁴.

O fator proximal ao desfecho, o excesso de peso do adolescente, foi determinante no aumento dos valores do FRV nesse estudo, exercendo a maior carga fatorial sobre esse desfecho. Moderada evidência que obesos menores de 18 anos têm aumento da rigidez arterial, particularmente nas artérias centrais, foi mostrado em estudo de metanálise⁴⁵. Um estudo com seguimento de 5 anos evidenciou aumento no VOP (25% versus 3%) e na PAD (23% versus 3%) em adolescentes obesos comparados aos controles não-obesos⁴⁶. Em conjunto, esses resultados confirmam a relação da obesidade com as doenças cardiovasculares já na adolescência.

O excesso de peso do adolescente também foi via das associações indiretas do maior IMC pré-gestacional e maior peso ao nascer com o desfecho FRV. O efeito do peso ao nascimento sobre os valores de pressão arterial durante a adolescência são influenciados pelas mudanças mais recentes de peso durante o crescimento, sendo o peso atual o mais importante preditor da pressão arterial no adolescente⁴⁷.

Ainda em relação ao peso do nascimento, foi observado um efeito direto do menor peso ao nascer levando a maiores valores do FRV. Esses resultados estão em conformidade com a associação do menor peso ao nascer com pressão arterial encontrada em duas metanálises^{8,11}.

No presente estudo não se observou um efeito total do peso ao nascer no FRV, o que pode ser atribuído a análise do peso do nascimento como variável contínua. Assim, o efeito direto do menor peso ao nascer se opôs ao efeito indireto do maior peso ao nascer, o que resultou em um aparente efeito total nulo dessa variável sobre o FRV.

A associação inversa do peso ao nascer com a pressão arterial só foi observada em alguns estudos após a correção para o peso atual^{48,49}. Esse dado pode corroborar os achados do presente estudo de que o peso atual do adolescente seja mediador da associação indireta do maior peso ao nascer levando a maiores valores do FRV, enquanto em outro extremo da curva, um menor peso ao nascer tenha um efeito direto de aumento do risco vascular.

O maior IMC materno pré-gestacional teve efeito total nos maiores valores do FRV, sendo um efeito indireto via maior peso ao nascer/ excesso de peso do adolescente. A obesidade materna está associada ao maior peso ao nascer, predispondo a obesidade e aumento da pressão arterial na infância e adolescência^{31,32,50}. A principal via indireta do maior IMC materno pré-gestacional sobre o desfecho FRV foi exercida pelo excesso de peso do adolescente, sem passar pelo peso ao nascer. Esses dados podem ser explicados por mecanismos genéticos e/ou ambientais (hábitos alimentares e o estilo de vida da família) após o nascimento^{32,51}.

No presente estudo, o parto cesáreo resultou em maiores valores para o FRV, porém com significância limítrofe (CP 0,183; $p = 0,068$). A associação do nascimento por parto cesariano com risco cardiometabólico e doenças inflamatórias tem sido descritas nos últimos anos.^{33,52} Como possíveis mecanismos para a associação entre nascer de cesárea e ter maior risco cardiovascular futuro, poderiam estar o maior índice de cesariana entre os prematuros, ou a alteração flora intestinal predispondo a um processo inflamatório obesogênico⁵². Em um estudo de coorte prospectivo conduzido em Ribeirão Preto – Brasil, foi encontrado que o parto cesariano associou-se a um risco maior de obesidade no adulto⁵³. No entanto, o efeito aqui observado do parto cesariano no desfecho FRV foi direto, não passando pela redução da idade gestacional ou pelo excesso de peso na adolescência.

Maiores valores da variável latente SES não exerceram efeito protetor sobre o desfecho FRV, o que foi diferente do esperado⁵⁴. Como explicação, esse efeito pode ter sido anulado pelo efeito indireto positivo do SES via parto cesariano e via excesso de peso do adolescente, sobre o FRV. Mulheres em melhor SES tiveram mais partos cesáreos (dados não mostrados em tabelas: CP 0,508; $p < 0,001$), confirmando estudos anteriores^{55,56}. No presente estudo, adolescentes que nasceram em famílias com maior SES desenvolveram mais obesidade (dados não mostrados em tabelas: CP 0,143; $p = 0,049$).

O presente estudo traz importantes contribuições ao explorar inter-relações entre fatores ambientais do pré-natal e nascimento e do excesso de peso atual com o risco cardiovascular em adolescentes, analisando em conjunto os caminhos estruturais diretos e indiretos até o desfecho, através da modelagem de equações estruturais.

Destaca-se ainda, que o desfecho risco cardiovascular foi uma variável latente contínua, “Fenótipo Risco Cardiovascular”, deduzida da correlação entre três indicadores clínicos, PAS, PAD e VOP, reduzindo o erro de aferição desse desfecho e das associações com ele aqui mostradas.

Como limitação do presente estudo, aponta-se para as perdas da amostra durante o acompanhamento entre o nascimento e adolescência. Entretanto, para contornar essa limitação, a análise foi ponderada pelo inverso da probabilidade de participação no seguimento, o que minimizou a ocorrência de vieses de seleção advindos da perda amostral, aumentando a validade interna do estudo.

Como conclusão, os resultados desse estudo permitem concluir que embora os extremos de peso ao nascer, um maior IMC pré-gestacional e o nascimento por parto cesariano possam ter contribuído para aumentar o risco cardiovascular em adolescentes, a variável mais próxima ao desfecho, o IMC do adolescente, foi o principal responsável pelo aumento do risco cardiovascular, sobrepondo-se aos fatores do ambiente pré-natal e do nascimento.

A análise da FRV, com seus indicadores PAS, PAD e VOP, como variável contínua pode ter aumentado o valor preditivo desse desfecho em sua capacidade de detectar mais precocemente as alterações vasculares decorrentes do envelhecimento arterial, o que é particularmente importante em populações mais jovens, quando as medidas de intervenção ainda podem interferir na evolução da doença cardiovascular.

REFERÊNCIAS

1. Beaglehole R, Bonita R. Global public health: a scorecard. *Lancet*. 2008; 6, 1988-1996.
2. Moyer VA. Screening for Primary Hypertension in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Pediatrics*. 2013; 132, 907-914.
3. Pizzi O, Brandão AA, Magalhães MEC, Pozzan R, Brandão AP. Velocidade de onda de pulso—o método e suas implicações prognósticas na hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2006; 13, 59-62.
4. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME, Jacques et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999; 33, 1111-1117.
5. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2015; 66, 698-722.
6. Zoungas S, Asmar RP. Arterial stiffness and cardiovascular outcome. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007. 34, 647-651.
7. Lurbe E, Ingelfinger JR. Blood pressure in children and adolescents: current insights. *J Hypertens*. 2016; 34, 176-183.
8. Gamborg M, Byberg L, Rasmussen F, et al. Birth weight and systolic blood pressure in adolescence and adulthood: meta-regression analysis of sex- and age-specific results from 20 Nordic studies. *Am J Epidemiol*. 2007; 15, 634-645.
9. Bertagnolli M, Luu TM, Lewandowski AJ, Leeson P, Nuyt AM. Preterm birth and hypertension: Is There a Link? *Curr Hypertens Rep*. 2016; 18, 28.
10. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Risk of hypertension among young adults who were born preterm: a Swedish national study of 636,000 births. *Am J Epidemiol*. 2011; 173, 797-803.
11. De Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension*. 2012; 59, 226-234.
12. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*; 1990; 301, 1111.
13. Barker DJP. The developmental origins of well-being. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2004; 29, 1359-1366.

14. Ligi I, Grandvuillemin I, Andres V, Dignat-George F, Simeoni U. Low birth weight infants and the developmental programming of hypertension: a focus on vascular factors. *SeminPerinatol*. 2010; 34,188-1892.
15. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, et al. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J ClinNutr*. 2000; 72,1307S-1315S.
16. DeFreitas MJ, Katsoufis CP, Abitbol, CL. Cardio-renal consequences of low birth weight and preterm birth. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2016; 41, 83-88.
17. Bhuiyan AR, Chen W, Srinivasan SR, Azevedo MJ, Berenson GS. Relationship of low birth weight to pulsatile arterial function in asymptomatic younger adults: the Bogalusa Heart Study.*Am J Hypertens*. 2010; 23, 168-173.
18. Mzayek F, Sherwin R, Hughes J, Hassig S, Srinivasan S, Chen W, Berenson GS. The association of birth weight with arterial stiffness at mid-adulthood: the Bogalusa Heart Study. *J Epidemiol Community Health*. 2009; 63, 729-733.
19. Tauzin L, Rossi P, Grosse C, et al. Increased systemic blood pressure and arterial stiffness in young adults born prematurely. *J Dev Orig Health Dis*. 2014; 5, 448-452.
20. Cheung YF, Wong KY, Lam BC, Tsoi NS. Relation of arterial stiffness with gestational age and birth weight. *Arch Dis Child*. 2004; 89, 217-221.
21. Edvardsson VO, Steinthorsdottir SD, Eliasdottir SB, Indridason OS, Palsson R. Birth weight and childhood blood pressure. *CurrHypertens Rep*. 2012; 14, 596-602.
22. Falkner B, Hulman S, Kushner H. Effect of birth weight on blood pressure and body size in early adolescence. *Hypertension*. 2004; 43, 203-207.
23. Filler G, Yasin A, Kesarwani P, et al. Big mother or small baby: which predicts hypertension? *J ClinHypertens (Greenwich)*. 2011; 13, 35-41.
24. Miles KL, McDonnell BJ, Maki-Petaja KM, et al. The impact of birth weight on blood pressure and arterial stiffness in later life: the Enigma Study. *J Hypertens*. 2011; 29, 2324-2331.
25. Menezes AM, Hallal PC, Horta BL, et al. Size at birth and blood pressure in early adolescence: a prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol*. 2007; 165, 611-616.
26. DeBuyzere. Being born too small, too early or both, does it stiffen our arteries in adult life? *J Hypertens*. 2011; 29, 2312-2315.
27. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population.*Circulation*.2006; 113, 664-670.

28. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63, 636-646.
29. 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; 55,1318-1327.
30. Masi S, Jones A, Charakida M, O'Neill F, et al. Blood pressure and vascular alterations with growth in childhood. *Curr Pharm Des*. 2011;17, 3045- 3061.
31. Drake AJ, Reynolds RM. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk. *Reproduction*. 2010; 140, 387-398.
32. Whitaker RC. Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy. *Pediatrics*. 2004; 114, e29-36.
33. Bouhanick B, Ehlinger V, Delpierre C, et al. Mode of delivery at birth and the metabolic syndrome in midlife: the role of the birth environment in a prospective birth cohort study. *BMJ Open*. 2014; 4, e005031.
34. Horta BL, Barros FC, Victora CG, Cole TJ. Early and late growth and blood pressure in adolescence. *J Epidemiol Community Health*. 2003; 57, 226–230.
35. Hemachandra AH, Howards PP, Furth SL, Klebanoff MA. Birth weight, postnatal growth, and risk for high blood pressure at 7 years of age: results from the Collaborative Perinatal Project. *Pediatrics*. 2007;119, e1264-1270.
36. Law CM, Shiell AW, Newsome CA, Syddall HE, et al. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation*. 2002; 5, 1088-1092.
37. Kark M, Tynelius P, Rasmussen F. Associations between birthweight and weight change during infancy and later childhood, and systolic blood pressure at age 15 years: the COMPASS study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009; 23, 245-253.
38. Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease--the hypothesis revisited. *BMJ*. 1999; 319, 245-249.
39. Tu YK, West R, Ellison GT, Gilthorpe MS. Why evidence for the fetal origins of adult disease might be a statistical artifact: the "reversal paradox" for the relation between birth weight and blood pressure in later life. *Am J Epidemiol*. 2005; 161, 27-32
40. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies *Lancet*. 2002; 360,1903-13.

41. Menown IB, Davies S, Gupta S, et al. Resting heart rate and outcomes in patients with cardiovascular disease: where do we currently stand? *CardiovascTher.* 2013; 31, 215-223.
42. Johansson S, Norman M, Legnevall L, et al. Increased catecholamines and heart rate in children with low birth weight: perinatal contributions to sympathoadrenaloveractivity. *J Intern Med.* 2007; 261, 480-487.
43. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, et al. Circulation. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects 1990; 81, 537-547.
44. Albaladejo P1, Asmar R, Safar M, Benetos A. Association between 24-hour ambulatory heart rate and arterial stiffness. *J Hum Hypertens.* 2000; 14, 137-141.
45. Hudson LD, Rapala A, Khan T, Williams B, Viner RM. Evidence for contemporary arterial stiffening in obese children and adolescents using pulse wave velocity: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2015; 241, 376-386.
46. Dangardt F, Chen Y, Berggren K, Osika W, Friberg P. Increased rate of arterial stiffening with obesity in adolescents: a five-year follow-up study. 2013; 8, e57454.
47. Bruno RM, Faconti L, Taddei S, Ghiadoni L. Birth weight and arterial hypertension. *CurrOpinCardiol.* 2015; 30, 398-402.
48. Hindmarsh PC, Bryan S, Geary MP, Cole TJ, et al. Effects of current size, postnatal growth, and birth size on blood pressure in early childhood. *Pediatrics.* 2010; 126, e1507-1513.
49. Pereira JA, Rondó PH, Lemos JO, et al. The influence of birthweight on arterial blood pressure of children. *Clin Nutr.* 2010; 29, 337-340.
50. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med.* 2011; 365, 1876-1885.
51. Stettler N, Tershakovec AM, Zemel BS, et al. Early risk factors for increased adiposity: a cohort study of African American subjects followed from birth to young adulthood. *Am J ClinNutr.* 2000; 72, 378-383.
52. Yuan C, Gaskins AJ, Blaine AI, et al. Association between Cesarean birth and risk of obesity in offspring in childhood, adolescence, and early adulthood. *JAMA Pediatr.* 2016; 170, e162385.
53. Goldani HA, Bettiol H, Barbieri MA, et al. Cesarean delivery is associated with an increased risk of obesity in adulthood in a Brazilian birth cohort study. *Am J ClinNutr.* 2011; 93, 1344-1347.

54. De Mestral C, Stringhini S. Socioeconomic Status and Cardiovascular Disease: an Update. *CurrCardiol Rep.* 2017; 19, 115.
55. Fabri RH, Murta EF. Socioeconomic factors and cesarean section rates. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002; 76, 87-88.
56. Mendoza-Sassi RA, Cesar JA, Silva PR, Denardin G, Rodrigues MM. Risk factors for cesarean section by category of health service. *RevSaude Publica.* 2010; 44, 80-89.

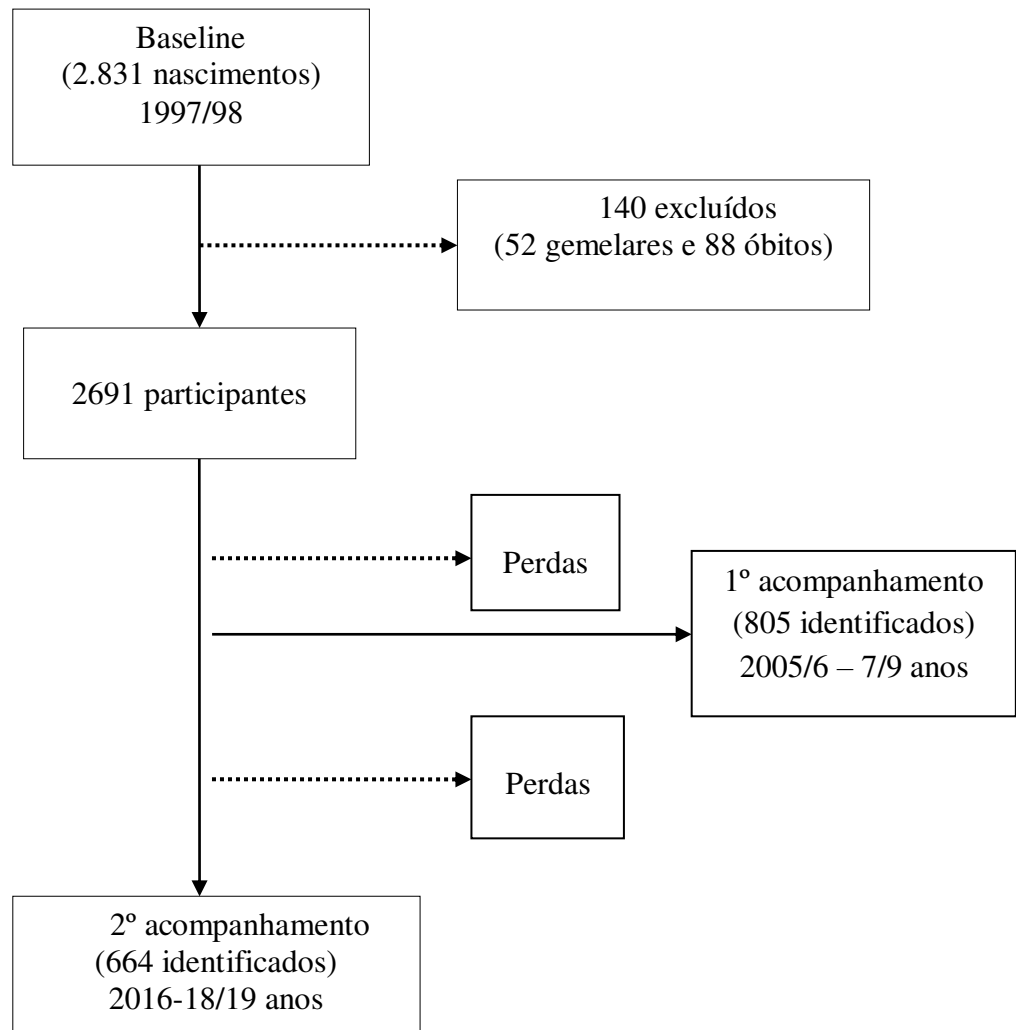


Figura 1 – Fluxograma da coorte de São Luís, MA

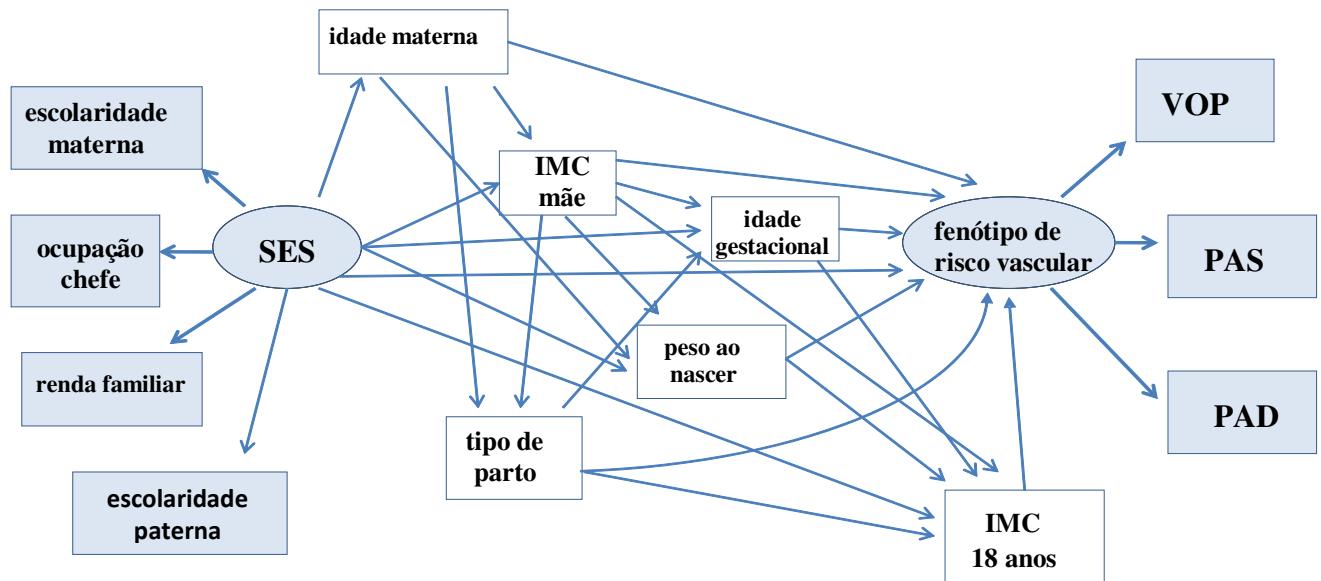


Figura 2: Modelo de equações estruturais

Tabela 1 Características do pré-natal e nascimento (baseline) e dos adolescentes (18/19 anos). São Luís – MA

Variáveis	n	%
Renda familiar (salários mínimos)		
0 - 1.09	22	3.31
1.1 - 1.99	123	18.52
2 - 2.99	115	17.32
3 - 4.99	135	20.33
5 - 9.99	133	20.03
≥ 10	71	10.69
Sem informação*	65	9.79
Escolaridade materna (anos)		
0-4	86	12.95
5-8	244	36.75
9-11	275	41.42
≥ 12	30	4.52
Sem informação*	29	4.37
Escolaridade paterna (anos)		
0-4	73	10.99
5-8	184	27.71
9-11	273	41.11
≥ 12	31	4.67
Sem informação*	103	15.51
Ocupação do chefe da família		
Não qualificado	460	69.28
Manual não especializado	35	5.27
Manual especializado	72	10.84
Não manual	54	8.13
Sem informação *	43	6.48
Tipo de Parto		
Vaginal	392	59.04
Cesáreo	244	36.75
Sem informação*	28	4.22
IMC dos Adolescentes (kg/m²)		
≤ 18.49999– Magreza	114	17.17
18.5/24.99999–Eutrofia	440	66.27
25/29.99999 – Excesso de peso	88	13.25
≥ 30 – Obesidade	22	3.31
Total	664	100.0

*Valores ignorados ou não informados

Média do IMC pré-gestacional: 21.8 kg/m²/desvio-padrão±2.93

Média da idade materna: 34.5 anos/desvio-padrão±5.38

Média da idade gestacional: 39.3 semanas gestacionais/desvio-padrão±2.73

Média da PAS: 116 mmHg/desvio-padrão±12.33

Média da PAD: 72mmHg/desvio-padrão ±7.50

Média do VOP: 5.6m/s/desvio-padrão±0.96

Tabela 2: Cargas fatoriais, erros-padrão e valores de p dos indicadores das variáveis latentes “Situação Socioeconômica” e “ Fenótipo de Risco Vascular” na modelagem de equações estruturais. São Luís – MA.

Variável latente	Carga fatorial	Erro padrão	<i>p</i> -valor
Situação Socioeconômica (SES)			
Renda familiar	0,710	0,030	< 0,001
Escolaridadematerna	0,698	0,035	< 0,001
Escolaridade paterna	0,760	0,029	< 0,001
Ocupação do chefe da família	0,750	0,039	< 0,001
"Fenótipo de RiscoVascular"(FRV)			
Velocidade de onda de pulso (VOP)	0,545	0,044	< 0,001
Pressão arterial diastólica (PAD)	0,633	0,046	< 0,001
Pressão arterial sistólica (PAS)	0,669	0,046	< 0,001

Tabela 3: Índices de ajuste das variáveis latentes em análise fatorial confirmatória e do modelo de equações estruturais. São Luís – MA.

Índices deAjuste	“Situação Socioeconômica” CFA ^a	“Fenótipo de risco vascular” CFA ^b	Modelo de equações estruturais
X^2 ^c	68,704	<0,001	70,963
Degreesoffreedom	2	0	43
<i>p</i> -value X^2	<0,001	<0,001	0,0046
RMSEA ^d	0,110	<0,001	0,031
90% CI ^e	0,008 – 0,133	0,00 – 0,00	0,017 – 0,044
<i>p</i> -value	<0,001	<0,001	0,994
CFI ^f	0,988	1,0	0,982
TLI ^g	0,965	1,0	0,968
SRMR ^h	-	<0,001	-
WRSM ⁱ	1,361	-	0,661

^a Confirmatory factor analysis (CFA) da latente “SES”. ^b CFA da latente “Fenótipo vascular”. ^c Chi-square test. ^dRMSEA: root mean square error of approximation. ^eCI: confidence interval. ^fCFI: comparative fit index. ^gTLI: Tucker Lewis index. ^hSRMR: standardized root mean square residual. ⁱWRSM: weighted root mean square residual.

Tabela4: Coeficientes padronizados, erros padrão e valores de p dos efeitos total, direto e indireto do modelo de equação estrutural. São Luís– MA

“FenótipodeRiscoVascular”	Efeito total			Efeito direto			Efeito Indireto		
	Coefficiente padronizado	Erro padrão	p-valor	Coefficiente padronizado	Erro padrão	p-valor	Coefficiente padronizado	Erro padrão	p-valor
“Situação socioeconômica”	-0.003	0.062	0.967	-0.133	0.083	0.109	0.131	0.061	0.032^a
Idade materna	-0.085	0.064	0.184	-0.085	0.064	0.184	-	-	-
IMC pré – gestacional	0.165	0.065	0.012	0.073	0.066	0.271	0.092	0.028	0.001^b
Idade gestacional	-0.103	0.058	0.079	-0.059	0.054	0.267	-0.043	0.058	0.079
Peso ao nascer	-0.024	0.055	0.664	-0.103	0.050	0.039	0.079	0.026	0.002^c
Tipo de parto	0.163	0.090	0.068	0.154	0.087	0.078	0.009	0.041	0.818
IMC do adolescente	0.529	0.054	<0.001	0.529	0.054	<0.001	-	-	-

IMC: Índice de massa corporal

^aSES para Fenótipo Vascular: via parto (CP 0,078; p= 0,087) e via IMC (CP 0,076; p=0,067)

^bIMCprá-gestacional para Fenótipo Vascular: via IMC do adolescente (CP 0,096; p<0,001) e via peso nascer passando pelo IMC do adolescente (CP 0,013; p=0,013)

^cPeso o ao nascer para Fenótipo Vascular: via IMC do adolescente (CP 0,079; p=0,002)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os efeitos da prematuridade e do baixo peso ao nascer têm sido relacionados a um processo de senescência precoce em que, considerando o sistema circulatório, ocorre um comprometimento estrutural e funcional dos vasos, que se manifesta como enrijecimento arterial e elevação da pressão arterial, prenunciando o desenvolvimento da hipertensão. No presente estudo, o fenótipo vascular, constituído pela junção da pressão arterial com outro parâmetro derivado da onda de pulso arterial, a velocidade de onda de pulso, foi analisado como uma variável latente de desfecho na associação dos fatores do ambiente pré-natal e do nascimento com risco cardiovascular. Com relação a essa associação, fatores ambientais do pré-natal e do nascimento, como nascer de cesárea e ter menor peso ao nascer foram diretamente associados a maiores valores do FRV, enquanto o maior IMC materno pré-gestacional e o maior peso ao nascer foram indiretamente associados à elevação do FRV, via excesso de peso atual do adolescente. O excesso de peso na adolescência foi o fator que mais contribuiu para os maiores valores do FRV.

A estimativa do risco cardiovascular por meio da variável latente FRV analisada como uma variável contínua, reduzindo o erro de aferição (erro tipo II) desse desfecho, pode ter aumentado a sua capacidade em detectar mais precocemente as alterações do fenótipo vascular nos adolescentes desse estudo.

REFERÊNCIAS

- ALBALADEJO, P. et al. Association between 24-hour ambulatory heart rate and arterial stiffness. **Journal of Human Hypertension**, v. 14, n. 2, p. 137, 2000.
- BARKER, D.J. The fetal and infant origins of adult disease. **British Medical Journal**, v. 301, n. 6761, p. 1111, 1990.
- BARKER, D.J.P. The developmental origins of well-being. **Philosophical Transactions-royal Society of London series B Biological Sciences**, p. 1359-1366, 2004.
- BERTAGNOLLI, M. et al. Preterm birth and hypertension: is there a link? **Current hypertension reports**, v. 18, n. 4, p. 28, 2016.
- BLACHER, J. et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. **Hypertension**, v. 33, n. 5, p. 1111-1117, 1999.
- BEAGLEHOLE, R.; BONITA, R. Global public health: a scorecard. **The Lancet**, v. 372, n. 9654, p. 1988-1996, 2008.
- BEN-SHLOMO, Y. et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 63, n. 7, p. 636-646, 2014.
- BLACKMORE, H.L.; OZANNE, S.E. Programming of cardiovascular disease across the life-course. **Journal of molecular and cellular cardiology**, v. 83, p. 122-130, 2015.
- BHUIYAN, A.R. et al. Relationship of low birth weight to pulsatile arterial function in asymptomatic younger adults: the Bogalusa Heart Study. **American Journal of Hypertension**, v. 23, n. 2, p. 168-173, 2010.
- BLACHER, J. et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. **Hypertension**, v. 33, n. 5, p. 1111-1117, 1999.
- BOUHANICK, B. et al. Mode of delivery at birth and the metabolic syndrome in midlife: the role of the birth environment in a prospective birth cohort study. **BMJ open**, v. 4, n. 5, p. e005031, 2014.
- BRUNO, R.M. et al. Birth weight and arterial hypertension. **Current Opinion in Cardiology**, v. 30, n. 4, p. 398-402, 2015.
- BYRNE, B.M. **Structural equation modeling with Mplus: basic concepts, applications and programming**. New York: Routledge, 2012.
- CHEUNG, Y.F. et al. Relation of arterial stiffness with gestational age and birth weight. **Archives of Disease in Childhood**, v. 89, n. 3, p. 217-221, 2004.

CRUMP, C. et al. Risk of hypertension among young adults who were born preterm: a Swedish national study of 636,000 births. **American Journal of Epidemiology**, v. 173, n. 7, p. 797-803, 2011.

DANGARDT, F. et al. Increased rate of arterial stiffening with obesity in adolescents: a five-year follow-up study. **Plos One**, v. 8, n. 2, p. e57454, 2013.

DE BUYZERE, M. Being born too small, too early or both, does it stiffen our arteries in adult life?. **Journal of Hypertension**, v. 29, n. 12, p. 2312-2315, 2011.

DE FREITAS, M.J.; KATSOUFIS, C.P.; ABITBOL, C.L. Cardio-renal consequences of low birth weight and preterm birth. **Progress in Pediatric Cardiology**, 2016.

DE JONG, F. et al. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. **Hypertension**, v. 59, n. 2, p. 226-234, 2012.

DRAKE, A.J.; WALKER, B.R. The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. **Journal of Endocrinology**, v. 180, n. 1, p. 1-16, 2004.

DRAKE, A.J.; REYNOLDS, R.M. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk. **Reproduction**, v. 140, n. 3, p. 387-398, 2010.

EDVARDSSON, V.O. et al. Birth weight and childhood blood pressure. **Current Hypertension Reports**, v. 14, n. 6, p. 596-602, 2012.

ERIKSSON, J.G. et al. Childhood growth and hypertension in later life. **Hypertension**, v. 49, n. 6, p. 1415-1421, 2007.

FALKNER, B.; HULMAN, S.; KUSHNER, H. Effect of birth weight on blood pressure and body size in early adolescence. **Hypertension**, v. 43, n. 2, p. 203-207, 2004.

FERRARO, A.A. et al. Contributions of relative linear growth and adiposity accretion from birth to adulthood to adult hypertension. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 8928, 2017.

FILLER, G. et al. Big mother or small baby: which predicts hypertension. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 13, n. 1, p. 35-41, 2011.

FURLAN, R. et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. **Circulation**, v. 81, n. 2, p. 537-547, 1990.

KLIN, R.B. **Principles and practice of structural equation modeling**. New York: The Guilford Press, 2011.

GAMBORG, M. et al. Birth weight and systolic blood pressure in adolescence and adulthood: meta-regression analysis of sex- and age-specific results from 20 Nordic studies. **American Journal of Epidemiology**, v. 166, n. 6, p. 634-645, 2007.

GOLDANI, H.A.S. et al. Cesarean delivery is associated with an increased risk of obesity in adulthood in a Brazilian birth cohort study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 93, n. 6, p. 1344-1347, 2011.

HANSEN, T.W. et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. **Circulation**, v. 113, n. 5, p. 664-670, 2006.

HARDING, J.E. The nutritional basis of the fetal origins of adult disease. **International Journal of Epidemiology**, v. 30, n. 1, p. 15-23, 2001.

HEMACHANDRA, A. H. et al. Birth weight, postnatal growth, and risk for high blood pressure at 7 years of age: results from the Collaborative Perinatal Project. **Pediatrics**, v. 119, n. 6, p. e1264-e1270, 2007.

HORTA, B. L. et al. Early and late growth and blood pressure in adolescence. **Journal of Epidemiology & Community Health**, v. 57, n. 3, p. 226-230, 2003.

HUDSON, L.D. et al. Evidence for contemporary arterial stiffening in obese children and adolescents using pulse wave velocity: a systematic review and meta-analysis. **Atherosclerosis**, v. 241, n. 2, p. 376-386, 2015.

JOHANSSON, S. et al. Increased catecholamines and heart rate in children with low birth weight: perinatal contributions to sympathoadrenaloveractivity. **Journal of Internal Medicine**, v. 261, n. 5, p. 480-487, 2007.

JUONALA, M. et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 20, p. 1876-1885, 2011.

KARK, M.; TYNELIUS, P.; RASMUSSEN, F. Associations between birthweight and weight change during infancy and later childhood, and systolic blood pressure at age 15 years: the COMPASS study. **Pediatric and perinatal epidemiology**, v. 23, n. 3, p. 245-253, 2009.

LIGI, I. et al. Low birth weight infants and the developmental programming of hypertension: a focus on vascular factors. **Seminars in perinatology**.v. 34, n. 3, p. 188-192, 2010.

LAW, C. M. et al. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. **Circulation**, v. 105, n. 9, p. 1088-1092, 2002.

LIM, S.S. et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **The Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2224-2260, 2013.

LUCAS, A.; FEWTRELL, M. S.; COLE, T. J. Fetal origins of adult disease--the hypothesis revisited. **British Medical Journal**, v. 319, n. 7204, p. 245, 1999.

LURBE, E.; INGELFINGER, J.R. Blood pressure in children and adolescents: current insights. **Journal of Hypertension**, v. 34, n. 2, p. 176-183, 2016.

MASI, S. et al. Blood pressure and vascular alterations with growth in childhood. **Current Pharmaceutical Design**, v. 17, n. 28, p. 3045-3061, 2011.

MARTINEZ-AGUAYO, A. et al. Birth weight is inversely associated with blood pressure and serum aldosterone and cortisol levels in children. **Clinical Endocrinology**, v. 76, n. 5, p. 713-718, 2012.

MCENIERY, C.M. et al. Isolated systolic hypertension in the young: a need for clarity. **Journal of Hypertension**, v. 31, n. 9, p. 1911-1913, 2013.

MCGILL, H.C. et al. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, n. 5, p. 1307s-1315s, 2000.

MENOWN, I. et al. Resting heart rate and outcomes in patients with cardiovascular disease: where do we currently stand? **Cardiovascular Therapeutics**, v. 31, n. 4, p. 215-223, 2013.

MILES, K.L. et al. The impact of birth weight on blood pressure and arterial stiffness in later life: the Enigma Study. **Journal of Hypertension**, v. 29, n. 12, p. 2324-2331, 2011.

MENEZES, A.M.B. et al. Size at birth and blood pressure in early adolescence: a prospective birth cohort study. **American Journal of Epidemiology**, v. 165, n. 6, p. 611-616, 2007.

MEYERS, K.; FALKNER, B. Hypertension in children and adolescents: An approach to management of complex hyper tension in pediatric patients. **Current Hypertension Reports**, v. 11, n. 5, p. 315-322, 2009.

MITCHELL G.F. Arterial stiffness and hypertension: chicken or egg? Hypertension. v. 64, n. 2, p. 210-214, 2014

MOYER, V.A. Screening for Primary Hypertension in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. **Annals of internal medicine**, v. 159, n. 9, p. 613-619, 2013.

O'ROURKE, M. F. et al. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. **American journal of hypertension**, v. 15, n. 5, p. 426-444, 2002.

PIZZI, O. et al. Velocidade de onda de pulso—o método e suas implicações prognósticas na hipertensão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 13, n. 1, p. 59-62, 2006.

PRIMATESTA, P.; FALASCETTI, E.; POULTER, N.R. Birth Weight and Blood Pressure in Childhood. **Hypertension**, v. 45, n. 1, p. 75-79, 2005.

PROSPECTIVE STUDIES COLLABORATION et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **The Lancet**, v. 360, n. 9349, p. 1903-1913, 2002.

REFERENCE VALUES FOR ARTERIAL STIFFNESS' COLLABORATION et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. **European Heart Journal**, v. 31, n. 19, p. 2338-2350, 2010.

SALVI, P. et al. Association of current weight and birth weight with blood pressure levels in Saharan and European teenager populations. **American Journal of Hypertension**, v. 23, n. 4, p. 379-386, 2010.

SIMÃO, A.F. et al. Diretriz brasileira de prevenção cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 6, p. 1-63, 2013.

SCHERRER, U. et al. Fetal programming and epigenetic mechanisms in arterial hypertension. **Current Opinion in Cardiology**, v. 30, n. 4, p. 393-397, 2015.

STETTLER, N. et al. Early risk factors for increased adiposity: a cohort study of African American subjects followed from birth to young adulthood. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, n. 2, p. 378-383, 2000.

TAUZIN, L. et al. Increased systemic blood pressure and arterial stiffness in young adults born prematurely. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v. 5, n. 6, p. 448-452, 2014.

TOWNSEND, R.R. et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness a scientific statement from the American Heart Association. **Hypertension**, v. 66, n. 3, p. 698-722, 2015.

TU, Y. et al. Why evidence for the fetal origins of adult disease might be a statistical artifact: the “reversal paradox” for the relation between birth weight and blood pressure in later life. **American Journal of Epidemiology**, v. 161, n. 1, p. 27-32, 2005.

URBINA, E.M. et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. **Hypertension**, v. 54, n. 5, p. 919-950, 2009.

URBINA, E.M. et al. Insulin resistance and arterial stiffness in healthy adolescents and young adults. **Diabetologia**, v. 55, n. 3, p. 625-631, 2012.

VISENTIN, S. et al. Early origins of adult disease: low birth weight and vascular remodeling. **Atherosclerosis**, v. 237, n. 2, p. 391-399, 2014.

VLACHOPOULOS, C.; AZNAOURIDIS, K.; STEFANADIS, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 55, n. 13, p. 1318-1327, 2010.

WHITAKER, R.C. Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy. **Pediatrics**, v. 114, n. 1, p. e29-e36, 2004.

WILMOT, E.G. et al. Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. **Diabetologia**, v. 55, p. 2895-2905, 2012.

ZANDI-NEJAD, K.; LUYCKX, V.A.; BRENNER, B.M. Adult hypertension and kidney disease the role of fetal programming. **Hypertension**, v. 47, n. 3, p. 502-508, 2006.

ZOUNGAS, S.; ASMAR, R.P. Arterial stiffness and cardiovascular outcome. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 34, n. 7, p. 647-651, 2007.

	TOTAL						

Entrevistador: _____ Data __/__/__



**PESQUISA
SAÚDE PERINATAL EM SÃO LUÍS**
Depto Saúde Pública (UFMA)

**ANEXO 2
QUESTIONÁRIO**

I. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO:

1. Questionário no. ____	NUMERO	TMTMTM TM
2. Hospital _____	HOSP	TMTM
3. Nome da mãe _____ _____		
4. Endereço _____ _____		
5. _____ Bairro	BAIRRO	TMTMTM
6. Cidade (1) São Luís (2) Paço do Lumiar (3) Raposa (4) São José de Ribamar (5) interior (6) outro Estado	CIDADE	TMTM
7. Área (1) urbana (2) rural (9) ignorada	AREA	TM

II. DADOS DEMOGRÁFICOS E SOCIAIS:
(em caso de parto múltiplo, pular para a pergunta 68)

(número)	08. Total de moradores no domicílio: _ _	TOTAL	TMTM
divorciada	09. Qual a sua situação conjugal atual (MÃE) ? (1) casada (2) morando junto (3) solteira (4) separada (5) desquitada (6) (7) viúva (9) não sabe	SITCONJ	TM
	10. A mãe trabalha fora de casa? O que faz ? _____ (88) não trabalha (99) não sabe	TRABMAE	TMTM
só assinar	Sabe ler e escrever ? 11. Pai da criança: (1) sim (2) não (3) (9) ignorado	ESCPAI	TM
ignorado	12. Mãe: (1) sim (2) não (3) só assinar (9)	ESCMAE	TM
incompleto	Até que série estudou na escola ? 13. Pai da criança: _ série do _ o. grau 03 - superior completo 33 - superior 99- ignorado	SERIEPAI	TMTM
incompleto	14. Mãe: _ série do _ o. grau 03 - superior completo 33 - superior 99- ignorado	SERIEMAE	TMTM
que	No mês passado quanto ganharam as pessoas que trabalham? 15. CHEFE DE FAMÍLIA: R\$ _ . _ . _ . _ . _		
_	16. MÃE: R\$ _ . _ . _ . _ . _		
_	17. 3a. pessoa: R\$ _ . _ . _ . _ . _		

18. 4a. pessoa:	R\$ _ _ . _ _ _ . _ _		
19. A família tem outra renda ? R\$ _ _ . _ _ _ . _ _		RENDA	TMTM
		CHEFE	TMTMTM
20. Qual a pessoa da família que ganha mais? (1) pai da criança (2) mãe (3) outro (9) não sabe			
21. Qual o setor de atividade onde trabalha (firma) ? _____ (99=não sabe)		FIRMA	TMTM
22. Qual o tipo de trabalho (ocupação) que faz, ou que fez por último ? _____ (99=não sabe)		OCUPA	TMTM
Condições da moradia			
23. Tipo de casa : (1) tijolo (2) taipa (3) mista - tijolo e taipa (4) madeira (5) palha (6) pau a pique () outro _____ (9) não sabe		CASA	TM
24. De onde vem a água da casa usada para beber ? artesiano riacho,lagoa sabe (1) rede pública-água encanada (2) poço (3) poço comum, cacimba (4) rio, (5) chafariz (6) outro _____ (9) não		AGUA	TM
25. Qual o destino dos dejetos? séptica (1) rede de esgotos (2) fossa (3) fossa negra (4) vala (5) mato (6) maré () outro _____ (9) não sabe		DEJETOS	TM
26. Onde se joga o lixo fora ? maré não sabe (1) carro de lixo da prefeitura-Coliseu (2) terreno baldio (3) queimado (4) () outro _____ (9)		LIXO	TM

III. SAÚDE REPRODUTIVA:

27. Qual é a idade da mãe da criança? _ _ (anos completos)	IDADEMAE	TM	TM
28. Qual é a idade do pai da criança ? _ _	IDPAI	TM	TM
29. Quantas vezes a Sra. engravidou ? _ _ (incluindo atual)	GESTA	TM	TM
30. Quantos partos a Sra. teve ? _ _ (incluindo o atual)	PARA	TM	TM
31. Quantas cesáreas a Sra. sofreu ? _ (incluindo a atual)	CESA	TM	TM
32. Quantos filhos nascidos vivos a Sra. teve ? _ _ (incluindo o atual)	NASCVIVO	TM	TM
33. Quantos filhos nascidos mortos a Sra. teve ? _ _ (incluindo o atual)	NASCMORT	TM	TM
34. Quantos filhos tem atualmente ? _ _ (número) (incluindo o atual)	FILHOS	TM	TM
35. Quantos abortos a Sra. teve ? _ _	ABORTO	TM	TM
36. Quantas crianças pesando menos de 2.500 gramas a Sra. teve ? _____ (incluindo a atual se for o caso)	NBP	TM	TM

37. História Obstétrica: se a mãe só lembrar do ano codificar 01/07/ano. Se só lembrar do mês codificar 15/mês/ano.

		BOR	O	AR	O	
--	--	-----	---	----	---	--

ESTAÇÃO	ATA DO TÉRMINO	SPON ÂNEO	ROVOCAD O	ASCIDO VIVO	ASCIDO MORTO	EMPO DE GESTAÇÃO (meses)	DADE DO ÓBITO (meses)
	/ _ / _ _						
	/ _ / _ _						
	/ _ / _ _						
	/ _ / _ _						
	/ _ / _ _						
	/ _ / _ _						
	/ _ / _ _						
	/ _ / _ _						
	/ _ / _ _						
0	/ _ / _ _						
1	/ _ / _ _						
2	/ _ / _ _						
3	/ _ / _ _						
TOTAL	-----					-----	-----

FUMO MATERNO:		
38. A Sra. fuma atualmente ? (1) sim (2) não (9) não sabe	FUMOMAE	TM
39. Com que idade começou a fumar ? _____	IDFUM	TM
40. Há quantos anos fuma ? _____ (00=menos de 1 ano)	ANOFUM	TM
		TM

41. O que fuma (1) cigarro (2) cachimbo (3) charuto (4) cigarro de palha (5) outro _____ (9) ignorado	QUEFUMAM	TM
42. Quantas vezes por dia a Sra. fumou na gravidez de <CRIANÇA> ? _____	FGRAVMAE	TM TM
FUMO PATERNO:		
43. O seu companheiro fuma atualmente ? (1) sim (2) não (9) não sabe	FUMOPAI	TM
44. O que fuma ? (1) cigarro (2) cachimbo (3) charuto (4) cigarro de palha (5) outro _____ (9) ignorado	QUEFUMAP	TM
45. Quantas vezes por dia seu companheiro fumou na gravidez de <CRIANÇA> ? _____	FGRAVPAI	TM TM

IV. GRAVIDEZ E PRÉ-NATAL:

46. Data da última menstruação: ___/___/___ Se a mãe não souber informar, aproximar o mês _____ Se ignorado deixar em branco	DUM	TMTM TMTMTMTM
47. Quantas consultas de pré-natal você fez durante a gravidez de <CRIANÇA> ? -- (00=não fez pré-natal) (99=não sabe)	PRENATAL	TMTM
48. Quem atendeu ao pré-natal ? (01) médico (02) enfermeira (03) aux. de enfermagem (04) parteira leiga ou agente de saúde (05) outro _____ (99) não sabe	FEZPNAT	TMTM

<p>49. Em que mês de gravidez iniciou as consultas de pré-natal ? _ mês (00=antes do 1o. mês) (99=não sabe)</p>	MESPN	TMTM
<p>50. Em que local a Sra. fez o pré-natal ?</p> <p>_____</p> <p>(1) SUS público (2) SUS privado/filantropico (3) convênio/seguro-saúde (4) particular (5) outro (9) não sabe</p>	CATPN	TM
<p>51. Recebeu vacina anti-tetânica durante as consultas de pré-natal ? (confirmar no cartão da gestante)</p> <p>Quantas doses ? _ doses (0=não recebeu 8=já era imunizada 9=não sabe)</p>	TETANO	TM
<p>52. Fez exame de sangue para sífilis no pré-natal ? (1)sim (2) não (8) não fez pré-natal (9) não sabe</p>	SÍFILIS	TM
<p>53. Fez exame de sangue para saber o tipo do sangue no pré-natal ? (1)sim (2) não (8) não fez pré-natal (9) não sabe</p>	TIPAGEM	TM
<p>54. Doenças maternas durante a gestação</p> <p>_____</p>	DOENCA1	TMTM
<p>_____</p>	DOENCA2	TMTM

V. PARTO:

<p>55. Número de fetos: _____ (1) feto único (2) gêmeo (3) trigêmeo</p>	FETOS	TM
<p>56. Quem atendeu ao parto ? (1) médico (2) enfermeira (3) auxiliar de enfermagem (4) parteira leiga () outro _____ (9) não sabe</p>	FEZPART	TM

57. O parto foi: repetida (1) normal (2) 1a. cesárea (3) cesárea (4) fórceps (9) não sabe	PARTO	TM
58. Qual a categoria de atendimento ao parto ? privado/filantropico (1) SUS público (2) SUS (3)convênio/seguro-saúde (4) particular (5) outro (9) não sabe	CATN	TM
59. O parto foi realizado pelo mesmo médico que fez o pré-natal ? (1) sim (2) não (9) não sabe	MEDPAR	TM
60. Você ligou as trompas durante a cesárea ? não sabe (1) sim(2) não (8) não fez cesárea (9)	LAQUEAD	TM
61. Qual o motivo pelo qual você ligou as trompas ? (1) já fez muita cesárea (2) por problemas de saúde. Qual ? _____ (3) questões financeiras (4) já tinha o número de filhos que desejava (5) _____ outros (8) não fez laqueadura (9) não sabe	MOTLAQ	TM
62. PESO DA MÃE no início da gravidez -- --.-- g	PESOMINI	TMTM TM TMTMTM
63. PESO DA MÃE no final da gravidez -- --.-- g	PESOMFIN	TMTM TM TMTMTM
64. ALTURA DA MÃE (medir) -- --._ cm	ALTURA	TMTM TM TM
65. PERÍMETRO BRAQUIAL (medir) -- --._ cm	PBRAQ	TMTM TM
EM CASO DE ÓBITO MATERNO: 66. DATA ____/____/____	OBITOMAE	TMTM TMTMTMTM

67. Causa básica: _____	BASICAM	TMTM
68. Causas associadas: _____	CAUSAM1	TMTM
_____	CAUSAM2	TMTM

VI. NASCIMENTO:

69. Sexo (1) Masculino (2) Feminino	SEXO	TM
70. Nascido (1) vivo (2) morto (9) ignorado	NASC	TM
71. Data de Nascimento __/__/__	DATANASC	TMTM
72. Hora do nascimento __: __	HORANASC	TMTM
73. PESO AO NASCER --.--- g	PESONASC	TMTMTMTM
74. COMPRIMENTO AO NASCER --.- cm	COMPNASC	TM TM
75. COMPRIMENTO 12 a 24 horas --.- cm	COMP	TMTM
76. Quem atendeu à criança na sala de parto ? (1) pediatra (2) obstetra (3) anestesista (4) enfermeira (5) auxiliar de enfermagem (6) parteira leiga(7) outro _____ (9) não sabe	SP	TM

<p>77. Após o nascimento <CRIANÇA> foi para: (1) bercinho ao lado da mãe (2) bercário comum (3) bercário de cuidados intermediários (4) na cama com a mãe (5) UTI neonatal (6) outro _____ (9) prejudicado</p>	TIPOARN	TM
<p>78. O recém-nascido já mamou no peito ? (1) sim(2) não (9) não sabe</p>	ALEITA	TM
<p>79. Foi feito o boletim de Apgar ? (1) sim(2) não (9) não sabe</p>	APGAR	TM
<p>80. Foi feita a avaliação da idade gestacional (Capurro) ? (1) sim(2) não (9) não sabe</p>	CAPURRO	TM
<p>81. Qual a data de nascimento do irmão q ue nasceu na sua gravidez anterior ? _/_/_/_ Se for primípara deixar em branco na codificação.</p>	NASCIRM	TMTM TMTMTMTM
Óbito do filho prévio:		
<p>82. O irmão que nasceu na gravidez anterior faleceu ? (1) sim (2) não (8) não tem irmão (9) ignorado</p>	OBITOIRM	TM
<p>83. Data do óbito ___/___/___</p>	DIAOBIRM	TMTM TMTMTMTM
<p>84. De que morreu o irmão ? _____</p>	CAUSAOB	TMTM
EM CASO DE ÓBITO PERINATAL E/OU NEONATAL:		
<p>85. DATA ___/___/___</p>	DATAOBITO	TMTM TMTMTMTM
<p>86. HORA __: __</p>	HORAOBITO	TMTM TMTM
<p>87. Causa básica: _____</p>	CAUSABAS	TMTM

88. Causas associadas: _____	CAUSA1		TMTM
_____	CAUSA2		TMTM
89. DATA DA ENTREVISTA __/__/__	ATAENT	D	TMTM TMTMTMTM
90. HORA DA ENTREVISTA __/__/__	ORAENT	H	TMTM TMTM
91. _____ ENTREVISTADOR			

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

NOME DA PESQUISA: “Determinantes ao longo do ciclo vital da obesidade, precursores de doenças crônicas, capital humano e saúde mental”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Antônio Augusto Moura da Silva
TELEFONES PARA CONTATO: (98) 32729681/32729675.

PATROCINADOR FINANCEIRO DA PESQUISA: MINISTÉRIO DA SAÚDE
– DEPARTAMENTO DE CIENCIA E TECNOLOGIA (DECIT)

OBJETIVOS DA PESQUISA:

Somos um grupo de pesquisadores da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e estamos dando continuidade a uma pesquisa iniciada nos anos de 1997/98, com crianças nascidas de março de 1997 a fevereiro de 1998, para avaliar sua saúde e analisar dados que possam auxiliar no entendimento das questões de saúde da população atual. Convidamos você, que já foi avaliado por nós na ocasião do nascimento, a participar novamente desta pesquisa.

Este é um formulário de consentimento, que fornece informações sobre a pesquisa. Se concordar em participar, você deverá assinar este formulário.

Antes de conhecer a pesquisa, é importante saber o seguinte:

- Você está participando voluntariamente. Não é obrigatório participar da pesquisa.
- Você pode decidir não participar ou desistir de participar da pesquisa a qualquer momento.
- Esta pesquisa está sendo conduzida com indivíduos que nasceram nos anos de 1997/98, que foram avaliados aos 07/09 anos. Este é o terceiro momento deste grande estudo. Portanto, gostaríamos que você participasse novamente como voluntário(a), nos ajudando neste estudo.
- Ressaltamos que, da mesma forma que foi muito importante a sua participação nos outros momentos da pesquisa, sua participação agora é muito importante para que as informações obtidas possam contribuir para o conhecimento mais completo da sua saúde.
- Afirmamos ainda que a pesquisa só será iniciada após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão. Comitês de Ética são colegiados interdisciplinares e independentes, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para garantir a proteção dos

participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

- Este termo de consentimento livre e esclarecido será rubricado em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, por você, ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou membro da equipe.
- Este termo de consentimento livre e esclarecido foi elaborado em duas vias, sendo que uma ficará com o pesquisador responsável e outra com você.

O QUE DEVO FAZER PARA PARTICIPAR DESTA PESQUISA?

Se você concordar em participar desta pesquisa, você responderá a algumas perguntas sobre situação sociodemográfica, será avaliado seu crescimento físico e o seu desenvolvimento. Serão realizados exames clínicos (medidas antropométricas, de composição corporal), laboratoriais (coleta de sangue) e exame dos dentes para nos fornecer informações mais completas sobre sua saúde.

QUAIS SÃO OS RISCOS DA PESQUISA?

Os profissionais que realizarão as entrevistas e os exames são treinados para as tarefas. Os questionários podem conter algumas perguntas que lhe causem incômodo ao responder. Reiteramos que o estudo não apresenta nenhum risco físico, entretanto o participante poderá sentir algum desconforto ou constrangimento pelo tempo gasto no preenchimento do questionário. Nesta ocorrência será dada a oportunidade de interromper sua participação, se assim desejar, e retorná-la em outro período ou interrompe-la definitivamente sem nenhum tipo de ônus.

Comunicamos que serão colhidos 15 mL de sangue no braço através da utilização de materiais novos, estéreis e descartáveis, por pessoal habilitado e especializado. As amostras para análise molecular serão retiradas das mesmas amostras coletadas, sem a necessidade de coletas adicionais. A coleta do material poderá deixar uma pequena mancha roxa, mas que desaparecerá rapidamente. Será tomado todo o cuidado técnico para que isso não aconteça como leve compressão no local, colocação de adesivo estéril no local da punção, braço levantado por alguns minutos após a coleta, além dos cuidados para evitar infecção.

HÁ BENEFÍCIOS EM PARTICIPAR DESTA PESQUISA?

Há benefícios em participar deste estudo. A avaliação de sua saúde é sempre muito importante, sendo uma oportunidade de orientação em caso de dúvidas e questionamentos sobre sua saúde. Se houver alguma alteração detectada você será encaminhado(a) para tratamento. A sua participação vai nos ajudar a entender alguns problemas de saúde dos jovens que poderão ser prevenidos no futuro. O sigilo de todas as informações será garantido, nenhum dado que permita sua identificação será fornecido. Quando este estudo acabar, os resultados serão discutidos com outros pesquisadores e divulgados para que muitas pessoas se beneficiem desse conhecimento, mas sem identificar sua participação no estudo. Além disso, ainda poderá ainda contribuir com novas estratégias para o melhoramento do processo de saúde de muitas pessoas.

E A CONFIDENCIALIDADE?

Os registros referentes a você permanecerão confidenciais. Você será identificado por um código, e suas informações pessoais contidas nos registros não serão divulgadas sem sua expressa autorização. Além disso, no caso de publicação deste estudo, não serão

utilizados seus nomes ou qualquer dado que os identifiquem. As pessoas que podem examinar seus registros são: o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário, a equipe de pesquisadores e os monitores da pesquisa.

Você terá total acesso aos seus resultados de exames e avaliações, sendo disponibilizados após a realização dessas avaliações, e sempre que houver seu interesse em conhecer.

O QUE FAÇO EM CASO DE DÚVIDAS OU PROBLEMAS?

Para solucionar dúvidas relativas a este estudo ou a uma lesão relacionada à pesquisa, entre em contato com os Profs. Drs: Antonio Augusto Moura da Silva ou Vanda Maria Ferreira Simoes ou Rosângela Fernandes Lucena Batista (98) 3272-9681, das 8:00 às 18 horas .

Para obter informações sobre seus direitos como objeto de pesquisa, entre em contato com: Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão pelo telefone (98) 2109- 1250.

Endereço do CEP-HUUFMA: Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário. Telefone (98) 2109 1250, endereço Rua Barão de Itapary, 227, quarto andar, Centro, São Luís-MA. CEP- 65.020-070.

Se você entendeu a explicação e concorda voluntariamente em participar deste estudo, por favor, assine abaixo. Uma cópia ficará com você e a outra com o pesquisador responsável. A participação é voluntária e você pode deixar a pesquisa em qualquer momento, sem ter que dar qualquer justificativa ou ser penalizado.

Agradecemos muito a sua colaboração.

ASSINATURAS:

Nome _____ do _____ voluntário:

Assinatura _____ do _____ voluntário:

Data: ____/____/____

Nome do Pesquisador:

ANEXO C – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA SÃO LUÍS – MA.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
COMITÊ ÉTICA EM PESQUISA

PARECER CONSUBSTANCIADO

Parecer nº. 060/2005

Pesquisador (a): Antonio Augusto Moura da Silva

Registro do CEP: 069/05

Processo nº. 33104-476/2005

Instituição: Secretaria Municipal de Educação – Escolas da rede municipal

Grupo: III

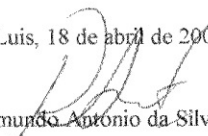
O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão analisou o processo nº. 33104-476/2005, referente ao projeto de pesquisa: “O impacto do tamanho ao nascer na morbidade e nos desenvolvimentos físico, cognitivo, afetivo e psicológico de crianças brasileiras”, tendo como pesquisador responsável o Prof. Antonio Augusto Moura da Silva.

A avaliação ocorreu na sessão do dia 18.04.05.

Assim, mediante a importância social e científica, a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer **FAVORÁVEL** à realização do projeto, pois o mesmo atende aos requisitos fundamentais da Resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde.

Solicita-se ao pesquisador o envio a este CEP, de relatórios parciais e final.

São Luis, 18 de abril de 2005.

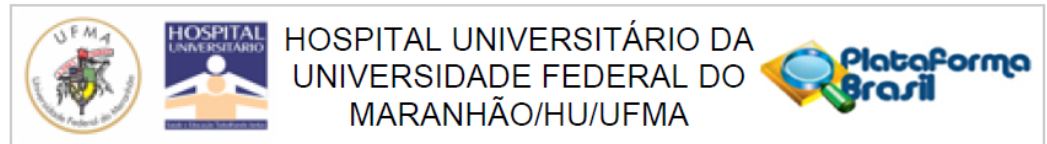

Raimundo Antonio da Silva
Coordenador do CEP-HUUFMA

Comitê de Ética em Pesquisa
do Hospital Universitário da UFMA
aprovado em reunião de:

18/04/05.

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
Rua Barão de Itapary, 227 Centro C.E.P. 65. 020-070 São Luis – Maranhão Tel: (98) 3219-1223
E-mail huufma@huufma.br

ANEXO D – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Determinantes ao longo do ciclo vital da obesidade, precursores de doenças crônicas, capital humano e saúde mental - Uma contribuição das coortes de nascimento de São Luís para o SUS

Pesquisador: ANTÔNIO AUGUSTO MOURA DA SILVA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 49096315.2.0000.5086

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

Patrocinador Principal: Departamento de Ciência e Tecnologia

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.302.489

ANEXO E: NORMAS DA REVISTA JOURNAL OF DEVELOPMENTAL ORIGINS OF HEALTH AND DISEASE

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Mission Statement

Journal of Developmental Origins of Health and Disease (J DOHaD) is the official scientific journal of the International Society for Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD).

JDOHaD publishes leading research in the field of Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). The Journal focuses on the environment during early pre-natal and post-natal animal and human development, interactions between environmental and genetic factors, including environmental toxicants, and their influence on health and disease risk throughout the lifespan. *JDOHaD* publishes work on developmental programming, fetal and neonatal biology and physiology, early life nutrition, especially during the first 1,000 days of life, human ecology and evolution and Gene-Environment Interactions. *JDOHaD* also accepts manuscripts that address the social determinants or education of health and disease risk as they relate to the early life period, as well as the economic and health care costs of a poor start to life. Accordingly, *JDOHaD* is multi-disciplinary, with contributions from basic scientists working in the fields of physiology, biochemistry and nutrition, endocrinology and metabolism, developmental biology, molecular biology/ epigenetics, human biology/ anthropology, and evolutionary developmental biology. Moreover clinicians, nutritionists, epidemiologists, social scientists, economists, public health specialists and policy makers are very welcome to submit manuscripts.

The journal includes original research articles, short communications and reviews, and has regular themed issues, with guest editors; it is also a platform for conference/workshop reports, and for opinion, comment and interaction.

Categories of papers

Original research articles - This category is intended for full-scale basic, clinical or epidemiological studies including large controlled trials. Articles may contain up to 5,000 words (not including references, figures and tables) and should include an abstract of up to 250 words and 3–5 key words. (Exceptions to the length limitation will be considered for unusually large or complex studies.)

Brief reports - This category is for smaller, self-contained laboratory or clinical studies or analyses. Papers in this category may contain up to 2,500 words (not including references, figures and tables) and should include a maximum of 25 references, up to 2 illustrations (figures or tables), an abstract of up to 150 words and 3–5 key words.

Rapid communications - This category is for 'fast-breaking' new work, which is of great potential interest and can be succinctly presented.

Authors who wish to submit a rapid communication must first send an abstract to the Editor-in-Chief, Michael Ross (DOHaDeditor@cambridge.org) for approval of submission in this category. Submissions that do not have prior approval will be reviewed on the regular track.

Papers in this category may contain up to 2,500 words (not including references, figures and tables) and should include a maximum of 25 references, up to 2 illustrations (figures or tables), an abstract of up to 150 words and 3–5 key words. Rapid communications will be reviewed and published on a "fast track" basis.

Reviews – J DOHaD will publish scholarly, comprehensive reviews that summarize and critically evaluate research in the field addressed and identify future implications. Reviews will be invited by the Editors but may also be submitted. Authors wishing to submit papers in this category are advised to contact either the Editor-in-Chief or appropriate Associate Editor before doing so. Reviews may contain up to 5,000 words (not including references, figures and tables) and should include an abstract of up to 250 words and 3–5 key words. (Exceptions to the length limitation will be considered if justified by the scope of the Review).

Focus Papers – These papers focus attention on a research paper published in the same issue in the journal. Focus Papers should highlight, discuss and amplify the issues addressed in the research paper adding perspectives derived the author's own work and the literature and should consider the implications of the findings. Focus papers need not necessarily agree with the paper they address. Focus Papers may contain up to 1500 words (not including references, figures and tables) and 3–5 key words. No abstract is needed. Focus Papers are invited by the Editor-in-Chief.

Letters to the Editor - Letters are invited that discuss or comment on papers published in J DOHaD. They should not, however, be used as a means of publishing new work. Letters should have no more than 10 references and should not contain figures or tables. Acceptance will be at the discretion of the Editorial Board, and editorial changes may be required. Wherever possible, letters from responding authors will be included in the same issue.

Papers in all categories, whether invited or submitted, will be peer reviewed.

Clinical Trials

As a condition of consideration for publication, registration of clinical trials in a public trials registry is required. A clinical trial is defined by the International Committee of Medical Journal Editors (in accordance with the definition of the World Health Organisation) as any research project that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects on health outcomes. Trials must be registered before the start of patient enrolment. The registry must be accessible to the public at no charge. It must

be open to all prospective registrants and managed by a not-for-profit organization. There must be a mechanism to ensure the validity of the registration data, and the registry should be electronically searchable. An acceptable registry must include at minimum a unique trial number, trial registration date, secondary identification information if assigned by sponsors or others, funding source(s), primary and secondary sponsor(s), responsible contact person, research contact person, official scientific title of the study, research ethics review, the medical condition being studied, intervention(s), key inclusion and exclusion criteria, study type, anticipated trial start date, target sample size, recruitment status, primary outcome, and key secondary outcomes. Registration information must be provided at the time of submission. Trial registry name, registration identification number, and the URL for the registry should be included at the end of the abstract.

Originality and copyright

To be considered for publication in *J DOHaD*, a manuscript cannot have been published previously, nor can it be under review for publication elsewhere. (Previously published figures may be sparingly used in Reviews, with appropriate permission.) The posting of a brief summary of clinical trial outcomes on a pharmaceutical website (such as the PhRMA-sponsored database www.clinicalstudyresults.org) will not necessarily count as prior publication nor impede full consideration of a manuscript: *J DOHaD* will look at this on a case-by-case basis to determine the extent of overlap between the trial data posted and the manuscript as submitted, and will decide whether the manuscript contains a sufficiently new perspectives or sufficient additional data for it to count as original. Authors should declare when submitting manuscripts that such data have already been posted and *J DOHaD* will review this sympathetically.

Papers with multiple authors are reviewed with the assumption that all authors have contributed materially to the research reported, have approved the submitted manuscript and concur with its submission to *J DOHaD*. A Copyright Transfer Agreement, with certain specified rights reserved by the author, must be signed and returned to the Editor by the senior author of accepted manuscripts (Signing on behalf of all the other authors), prior to publication. This is necessary for the wide distribution of research findings, and the protection of both author and the International Society for Developmental Origins of Health and Disease under copyright law.

Authorship

All individuals included as authors of papers must have contributed substantially to the scientific process leading up to the writing of the paper. Such contribution includes the conception and design of the project, the performance of experiments and the analysis and interpretation of data. In addition the author should have made a substantial contribution to drafting or critical revision of the manuscript for important intellectual content.

We are aware that authors sometimes receive assistance from technical writers, language editors and/or writing agencies in preparing manuscripts for publication. Such assistance must be noted in the cover letter and in the

Acknowledgements section along with a declaration that the author(s) are entirely responsible for the scientific content of the paper.

Failure to acknowledge assistance from technical writers, language editors and/or writing agencies in preparing manuscripts for publication in the Acknowledgements section may lead to disqualification of the paper.

Under no circumstances will J DOHaD accept submissions by writing or editorial agencies on behalf of authors and there will be no correspondence with writing or editorial agencies regarding submitted or revised manuscripts.

Manuscript submission

All manuscripts must be submitted online via the website:

<http://mc.manuscriptcentral.com/dohad>

Detailed instructions for submitting your manuscript online can be found at the submission website by clicking on the 'Instructions and Forms' link in the top right of the screen; and then clicking on the 'Author Submission Instructions' icon on the following page.

The Editor-in-Chief will acknowledge receipt of the manuscript, provide it with a manuscript reference number and assign it to an Associate Editor and to reviewers. The reference number of the manuscript should be quoted in all correspondence with the *J DOHaD* Office and Publisher.

Initial Submission

The following instructions must be followed carefully:

- The preferred file format for submission is Microsoft Word; however you can also submit Adobe Acrobat (.pdf) files readable with Acrobat Reader. The tables and figures should be included in the same file.
 - Word Perfect or other word-processor files or Macintosh-based files are not acceptable.
 - Tables should be placed at the end of the document and not within the text.
 - Do not use "enter" in order to start a new page. "Hard" page or section breaks must be used.
 - A cover letter should be attached as a separate file. In the cover letter, the category under which the manuscript is submitted should be indicated and the corresponding author identified, including phone number, fax number and electronic mail address. The cover letter must include a statement regarding authorship (see Authorship section above).
 - File-names should indicate the name of the first author of the paper or an abbreviated version thereof and the content of the file (text, tables, figures).
 - Printed copies of the manuscript, tables and figures are not required and should not be sent.

Please note that correspondence regarding submitted and revised manuscripts will be with the Corresponding Author only.

Revised\Final Submission

- The uploaded manuscript must be in the form of a Word for Windows file with figures (prepared as instructed below) in separate files. Word Perfect or other word-processor files or Macintosh-based files are not acceptable.
- Do not use "enter" in order to start a new page. "Hard" page or section breaks must be used.
- Figures should be prepared using appropriate formats and saved as TIFF or JPEG files. It is essential that JPEGs are greater than 320dpi. PowerPoint files or figures "pasted" into Word files are not acceptable for revised or final submissions.
- File names should indicate the manuscript number assigned by the journal and the content of the file (text, figures).

Review process

Manuscripts submitted to *J DOHaD* including those for supplements will be reviewed by at least two external reviewers and evaluated by an Associate Editor. Authors are requested to suggest up to 4 reviewers who are especially qualified to referee the work and would not have a conflict of interest. Please provide the names, email addresses, fax numbers and mailing addresses of the suggested reviewers. If authors would prefer that a particular reviewer(s) not evaluate the paper, they may indicate this request with appropriate justification, which will be treated confidentially. Suggestions and requests regarding reviewers will be considered by the Editor without obligation to accept them.

Authors should note that manuscripts may be returned after initial review by the Editors if the paper is deemed unlikely to be reviewed favourably. This rapid rejection process enables the author to submit promptly for publication elsewhere.

Every effort will be made to provide the author with a review within 6 weeks of receipt of the manuscript. If the Editor requests that revisions be made to a manuscript before publication, a maximum of 3 months shall be allowed for preparation of the revision, except in unusual circumstances.

Manuscript preparation and style

The manuscript should be typed double-spaced throughout on 'Letter' or A4 paper. Pages should be numbered sequentially beginning with the Title Page. Margins should not be less than 2.5cm on all sides and the font should be clearly legible and uniform throughout.

A *Short Title* of up to forty-five characters should be provided on the title page and should be repeated at the top right of every following page. The names of the authors (e.g. Smith et al. or Smith and Jones) should be given at the top left of every page besides the title page.

The *Abstract* should be unstructured (i.e., no sub-headings) but must provide the reader with a self-contained summary of the paper. It should include a brief introduction to the paper, the method, the key findings, and the conclusions. A list of 3–5 key words or terms for indexing should follow the abstract.

The *Body of the Manuscript* should begin on page 3. For Regular Original Articles, Brief Reports, the formal should include: Introduction, Method, Results, Discussion and Acknowledgements. These should be followed on a new page by the References.

Tables should be consecutively numbered as they appear in the text (Table 1, etc.). Each Table should be typed on a separate sheet with the Table number and heading above and any note below.

Figures should be consecutively numbered as they appear in the text (Figure 1, 2 etc). Use italic letters for parts a, b, c etc. Use abbreviation (Fig), except where starting a new sentence. Legends should be provided for each Figure. Scale bars should be added to photomicrographs and other similar images. Figures (scale bars, pie charts, etc) should be presented in two dimensions only.

All figures submitted to Journal of Developmental Origins of Health and Disease will be published in colour on Cambridge Core Online free of charge.

How to Ensure Colour Online

To maximize the probability that figures will be published in colour, authors are encouraged to follow these figure submission guidelines:

- Submit a colour graphic as either TIFF or EPS files
- Submit figures at approximately the size at which they are to reproduce so that reduction or enlargement is not necessary.
- Line artwork should be supplied in black and white mode at a resolution of 1200 dpi; combination artwork (line/tone) at a resolution of 800 dpi; black and white halftone artwork should be saved in 'grayscale' mode at a resolution of 300dpi; colour halftone artwork should be saved in CMYK mode at a resolution of 400 dpi.
- Submit multipart figures in one single electronic file.

Author Requirements

It is not necessary for authors to indicate that a figure should be displayed in colour. Cambridge Core will assume that any author who submits figures in colour wants and agrees to their being produced in colour online. It is the author's responsibility to declare otherwise. Colour figures must be submitted before the paper is accepted for publication, and cannot be received later in the process.

Exceptions to Free Colour:

- Colour figures submitted to Journal of Developmental Origins of Health and Disease will be published in colour free of charge with the following exceptions:

- The colour figure file is deemed unusable due to production standards or poor colour quality and must be converted to black and white.

- The author gives explicit instructions to convert the colour figure to black and white.

What to Expect

Authors will see these colour figures when viewing their author page proofs on screen. Authors will NOT be allowed to submit colour figures to replace black and white figures in the page proof stage.

The use of *Abbreviations*, except those that are widely used, is strongly discouraged. They should be used only if they contribute to better comprehension of the manuscript. Acronyms should be spelled out at first mention. Metric system (SI) units should be used.

J DOHaD encourages submissions from all over the world. Authors who are not fluent in written English are encouraged to seek assistance in this regard before submitting their manuscripts.

Acknowledgements

Here you may acknowledge individuals or organisations that provided advice and/or support (non-financial). Formal financial support and funding should be listed in the following section.

The Acknowledgements should be placed after the main body of the text before Financial Support. If there are no Acknowledgements, the title should be inserted followed by "None". Papers that do not include an Acknowledgements section will not be reviewed.

Financial Support

Please provide details of the sources of financial support for all authors, including grant numbers. This is particularly important in the case of research that is supported by industry. Support from industry not only includes direct financial support for the study but also support in kind such as provision of medications, equipment, kits or reagents without charge or at reduced cost and provision of services such as statistical analysis. For example, "This work was supported by the Medical research Council (grant number XXXXXX)". Multiple grant numbers should be separated by a comma and space, and where research was funded by more than one agency the different agencies should be separated by a semi-colon, with "and" before the final funder. Grants held by different authors should be identified as belonging to individual authors by the authors' initials. For example, "This work was supported by the Wellcome Trust (A.B., grant numbers XXXX, YYYY), (C.D., grant number ZZZZ); the Natural Environment Research Council (E.F., grant number FFFF); and the National Institutes of Health (A.B., grant number GGGG), (E.F., grant number

HHHH)". Where no specific funding has been provided for research, please provide the following statement: "This research received no specific grant from any funding agency, commercial or not-for-profit sectors."

The Financial Support statement should be placed after the Acknowledgements and before the Conflicts of Interest section. Papers that do not include a Financial Support statement will not be reviewed.

Conflicts of Interest

Conflict of interest exists when an author has interests that might inappropriately influence his or her judgement, even if that judgement is not influenced. Because of this, authors must disclose potentially conflicting interests so that others can make judgements about such effects. At the time of submission authors should disclose any financial arrangements or connections they may have that are pertinent to the submitted manuscript and that may be perceived as potentially biasing their paper. Non-financial interests that could be relevant in this context should also be disclosed. If no relevant interests exist, this should be stated. This requirement applies to all the authors of a paper and to all categories of papers including letters to the editor.

The Conflicts of Interest section should be placed after Financial Support. If there are no interests to declare, the title should be inserted followed by "None".

Papers that do not include a Conflicts of Interest section will not be reviewed.

Ethical Standards

Where research involves human and/or animal experimentation, the following statements should be included (as applicable): "The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national guidelines on human experimentation (please name) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008, and has been approved by the institutional committees (please name) ." and "The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national guides on the care and use of laboratory animals (please name) and has been approved by the institutional committee (please name)."

The Ethical Standards statement should be placed after the Conflicts of Interest section before the References. If the research does not involve human and/or animal experimentation, this statement should be omitted. Papers reporting the results of human and/or animal experimentation that do not contain an Ethical Standards statement will not be reviewed. For more information on the ethical standards and procedures of Cambridge Core, please visit www.cambridge.org/core/services/authors/publication-ethics.

The requirements of DOH are in accordance with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals produced by the ICMJE, and authors are encouraged to consult the latest guidelines, which contain useful, general information about preparing scientific papers.

For more specialised instances of the type of trials used in your paper, please see more specific guidelines below.

Animal studies

For studies involving laboratory animals, authors should consult the Animal Research: Reporting of *In Vivo* Experiments (ARRIVE) guidelines (<http://www.nc3rs.org.uk/arrive-guidelines>).

Systematic Review/Meta-Analyses

For systematic reviews and meta-analyses, authors should consult the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement (www.prisma-statement.org/). This policy includes all systematic reviews, including those for observational studies.

Randomised trials

For reporting results of randomised trials, authors should consult the CONSORT Statement (<http://www.consort-statement.org/>), which is an evidence-based, minimum set of recommendations for reporting randomized trials.

Supplemental on-line material

The online platform gives authors the opportunity to include data that would be impossible or impractical to include in the printed version. These data might substantially enhance the importance of the research and might also be of benefit to readers. Authors may include tables and figures as well as data such as videos, 3-D structures/images, extensive datasets and any other supplementary material not suitable for print duplication. All supplementary material must be submitted with the original manuscript. Supplementary data should be referred to in the text with the prefix "S" (e.g. Supplementary Table S1, Supplementary Figure S1). Supplementary files will not be copy-edited, and will be published as supplied.

References

References should be numbered consecutively (in superscript) as they appear in the text. Type the reference list with double-spacing on a separate sheet. References (using Index Medicus abbreviations) should appear in the style as demonstrated below. Please note that if six authors or more, the first three authors should be listed and then 'et al.'. Examples:

1. Burdge GC, Slater-Jefferies J, Torrens C, et al. Dietary protein restriction of pregnant rats in the F0 generation induces altered methylation of hepatic gene promoters in the adult male offspring in the F1 and F2 generations. *Br J Nutr.* 2007; 97, 435-439.

2. Gilbert JS, Nijland MJ. Sex differences in the developmental origins of hypertension and cardiorenal disease. *Am J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol.* 2008; 295, 1941-1952.

3. Mitchell M, Schulz SL, Armstrong DT, Lane M. Metabolic and Mitochondrial Dysfunction in Early Mouse Embryos Following Maternal Dietary Protein Intervention. *BiolReprod*.2009 [Epub ahead of print].

4. Gluckman PD, Hanson MA. The developmental origins of health and disease: an overview. In *Developmental Origins of Health and Disease* (eds. Gluckman P, Hanson M), 2006; pp. 1-5. Cambridge University Press, Cambridge.

For work that is 'in press' i.e., accepted for publication but not yet published, '(In Press)' should be written in parenthesis and not the year of expected publication.

Proofs

The publisher reserves the right to copy-edit manuscripts. The corresponding author will receive page proofs for final proofreading. These should be checked and returned within 2 days of receipt. The publisher reserves the right to charge authors for excessive correction of non-typographical errors.

Offprints

The corresponding author will receive a PDF file of the article when it is published.

Cambridge Language Editing Service

Cambridge recommends that authors have their manuscripts checked by an English language native speaker before submission; this will ensure that submissions are judged at peer review exclusively on academic merit. We list a number of third-party services specialising in language editing and / or translation, and suggest that authors contact as appropriate. Use of any of these services is voluntary, and at the author's own expense.

www.cambridge.org/core/services/authors/language-services