



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**



GRACIETE HELENA NASCIMENTO DOS SANTOS

**FATORES PERINATAIS E NÍVEIS PRESSÓRICOS DE ESCOLARES EM DUAS
CIDADES BRASILEIRAS**

**SÃO LUÍS, MA
2017**

GRACIETE HELENA NASCIMENTO DOS SANTOS

**FATORES PERINATAIS E NÍVEIS PRESSÓRICOS DE ESCOLARES EM DUAS
CIDADES BRASILEIRAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Saúde Coletiva da Universidade Federal do
Maranhão como requisito parcial à obtenção do
título de Doutora em Saúde Coletiva.

Orientadora: Profa. Dra. Vanda Maria Ferreira
Simões

**SÃO LUÍS, MA
2017**

SANTOS, Graciete Helena Nascimento dos

Fatores perinatais e níveis pressóricos de escolares em duas cidades brasileiras. / Santos, G.H.N. – UFMA, São Luís, 2017.

63f.

Orientadora: Prof. Dra. Vanda Maria Ferreira Simões.

Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Universidade Federal do Maranhão, 2017.

1. Parto Cesáreo. 2. Fatores perinatais. 3. Idade gestacional.
4. Pressão arterial em crianças 5. Estudo coorte.

CDU: 618.5-053.2/.6

GRACIETE HELENA NASCIMENTO DOS SANTOS

**FATORES PERINATAIS E NÍVEIS PRESSÓRICOS DE ESCOLARES EM DUAS
CIDADES BRASILEIRAS**

Tese aprovada em _____ de _____ de _____ em defesa de tese pela banca
examinadora constituída dos seguintes membros:

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Vanda Maria Ferreira Simões
Orientadora
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Viviane Cunha Cardoso
Examinadora Externa à Instituição
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo

Profa. Dra. Marília da Glória Martins
Examinadora Externa ao Programa
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Cecília Cláudia Costa Ribeiro de Almeida
Examinadora Interna
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Rosângela Fernandes Lucena Batista
Examinadora Interna
Universidade Federal do Maranhão

AGRADECIMENTOS

A Deus, Autor e Mantenedor de todas as coisas, que me deu sempre muito mais do que jamais imaginei ou pedi e me abençoou com acesso à instrução e a ofício que tanto amo.

A meus pais Jorcy e Jaci e minhas irmãs e irmãos, pela base sólida de amor e companheirismo e valores tão firmes que me fizeram ser quem eu sou.

A minha orientadora Profa. Dra. Vanda Maria Ferreira Simões pelos ensinamentos, carinho e paciência nesta complexa jornada de mais de quatro anos que modificaram não só o meu grau de conhecimento, mas também mudaram meu modo de enxergar a missão da vida.

A todos os professores do PPGSC pela generosidade em transmitir conhecimentos e práticas e por fazer o programa ter sua solidez, pela constante busca de aprimorar métodos e elaboração, em especial Professores Doutores Antonio Augusto Moura da Silva, Cecília Cláudia Costa Ribeiro de Almeida, Rosângela Fernandes Lucena Batista, Maria Teresa Seabra Soares de Britto Alves, Erika Thomaz, Alcione Miranda e Zeni Lamy, cada um com uma contribuição importante e única para a concretização deste trabalho.

Aos Professores Marco Antonio Barbieri e Marisa Barbieri, que apesar do pouco tempo de convivência tiveram influência marcante no meu modo de ver e apresentar este tema.

Às minhas queridas colegas da Saúde Coletiva Monique, Adely Araújo, Monique Lopes, Lívia Rodrigues, Ana Gabriela Caldas, Eduarda Boguea, Regimarina Soares Reis, Marta Rizzini, Rafiza Félix Mourão, Giuliane Lopes, Wyllyane Rayana, Luana Padilha, Benylda, Luana Tavares, Sheila Marinho, tão amorosas e prestativas, que se tornaram parte de um novo núcleo familiar.

Aos meus anjinhos Kolt, Lucy e Ronnie, presente de Deus para me acalmar e dar equilíbrio nos momentos mais difíceis.

A todos os funcionários do PPGSC, sempre solícitos e eficientes nas suas funções, especialmente Leila e Sônia, pela atenção dispensada.

A todos os envolvidos na concepção, coleta de dados e digitação do projeto maior do qual foram retirados os dados para análise nesta Tese.

Expresso aqui minha admiração e gratidão.

*“Até que o sol não brilhe, acendamos uma vela na
escuridão.”*

(Confúcio)

LISTA DE FIGURAS

Tese

Figura 1 - Modelo conceitual de possíveis vias de programação fetal de doenças relacionadas ao estresse.....	17
Figura 2 - Desenvolvimento da Microbiota	30
Figura 3 - Parto cesáreo pode afetar o sistema imune do produto (1) perturbando colonização bacteriana do intestino; (2) com resposta de estresse pobre e inadaptativa; e (3) alterando a regulação epigenética da expressão gênica através da metilação do DNA em dinucleotídeos citosina-fosfato-guanina. O estresse também é pensado como influenciador do epigenoma CG, citosine-guanina; Me, metilado.....	35
Figura 4 - Fluxograma Amostral 1: Número de crianças avaliadas ao nascimento e idade escolar na coorte de Ribeirão Preto, SP, 1994/2005-06.....	39
Figura 5 - Fluxograma Amostal 2: Número de crianças avaliadas ao nascimento e idade escolar na coorte de São Luís, MA, 1997-98/2005-06.....	40

Artigo 1

Figura 1 - Fluxograma Amostral 1: número de crianças avaliadas ao nascimento e idade escolar na coorte de Ribeirão Preto, SP, 1994/2005-06.....	18
Figura 2 - Fluxograma Amostral 2: número de crianças avaliadas ao nascimento e idade escolar na coorte de São Luís, MA, 1998/2005-06.....	19

Artigo 2

Figura 1 - Gráfico Acíclico Direcionado – DAG – utilizando como variável independente tipo de parto e desfecho a pressão arterial de escolares.....	8
Figura 2 - Gráfico de permutabilidade dos indivíduos por idade materna após ponderação.....	15

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabela 1 -	Distribuição das crianças escolares das Coortes de Ribeirão Preto e São Luís, por características socioeconômicas e perinatais.....	20
Tabela 2 -	Análise bivariada da pressão arterial de escolares entre 10 e 11 anos da coorte de Ribeirão Preto e de escolares entre 7 e 9 anos da Coorte de São Luís em 2005/06 em relação a fatores perinatais e características socioeconômicas.....	21
Tabela 3 -	Análise de regressão linear múltipla da média da pressão arterial sistólica, por fatores perinatais e ajustada sexo e categoria do local de parto.....	22
Tabela 4 -	Análise de regressão linear múltipla da média da pressão arterial sistólica por fatores perinatais e ajustada por sexo, categoria do local de parto e IMC do escolar.....	23

Artigo 2

Tabela 1 -	Tabela descritiva das crianças escolares da Coorte de Ribeirão Preto, por sexo e características socioeconômicas e perinatais.....	16
Tabela 2 -	Análise multivariada das pressões arteriais sistólica e diastólica entre escolares de 10 e 11 anos de idade da coorte de Ribeirão Preto em 2005/06 em relação aos fatores perinatais.....	17
Tabela 3 -	Análises por três modelos: dois de regressão linear múltipla, o primeiro baseado nas variáveis significativas da análise multivariada (renda familiar e escolaridade materna no nascimento) e o segundo nas variáveis apontadas pelo DAG (idade materna, escolaridade materna, renda familiar e tabagismo materno) e o terceiro por estimativa causal pelo inverso da probabilidade do peso, também com variáveis apontadas pelo DAG, do z-score da pressão arterial sistólica (PAS) e da pressão arterial diastólica (PAD) no total da amostra e separadas por sexo.....	19

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de Variância
APAE	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
APN	Alto Peso ao Nascer
BPN	Baixo Peso ao Nascer
DAG	Gráfico Acíclico Direcionado
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil
DM	Diabetes Mellitus
eNOS	Síntese de Óxido Nítrico endotelial
GALT	Gut Associated Lymphoid Tissue
IC	Intervalo de Confiança
IDH-M	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
IMC	Índice de Massa Corpórea
MA	Maranhão
MBPN	Muito Baixo Peso ao Nascer
MS	Ministério da Saúde do Brasil
NOS	Síntese de Óxido Nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PA	Pressão Arterial
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCE	Parto Cesáreo Eletivo
PCST	Parto Cesáreo Sem Trabalho de Parto
PIN	Peso Insuficiente ao Nascer
PNN	Peso Normal ao Nascer
PV	Parto Vaginal
RCIU	Restrição de Crescimento Intrauterino
RN	Recém-nascido
RP	Ribeirão Preto
SL	São Luís
SM	Salário Mínimo
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SP	São Paulo
TGI	Trato Gastro Intestinal
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo

SANTOS, Graciete Helena Nascimento. **Fatores perinatais e níveis pressóricos de escolares em duas cidades brasileiras**, 2017. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 63f.

RESUMO

Introdução: Alterações no período gestacional e no momento do parto podem influenciar a pressão arterial na vida adulta, entretanto ainda se desconhece se haveria este efeito na infância e adolescência. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi avaliar a associação dos fatores perinatais nos níveis de pressão arterial de escolares. **Métodos:** Foram avaliados dados de duas coortes de nascimento, em duas cidades brasileiras. No baseline perinatal participaram 2.858 binômios mães-bebês em Ribeirão Preto (RP) em 1994 e em São Luís (SL) foram 2.443 mães-bebês, em 1997/98. O seguimento na vida escolar das crianças foi feito no ano de 2005, sendo acompanhadas 869 crianças (10/11 anos) em RP e 805 (7/9 anos) em SL. As variáveis coletadas no questionário perinatal foram: sexo, local de parto, tipo de parto, idade gestacional e peso ao nascer. No seguimento foram coletadas as seguintes variáveis: renda familiar, escolaridade materna, medidas antropométricas e duas medidas de pressão arterial da criança. Um modelo exploratório das variáveis de período perinatal foi analisado em associação com o desfecho, a pressão arterial sistólica (PAS). Foi feita a análise de regressão linear múltipla dos fatores perinatais nos níveis da PAS (variável contínua); ajustados para variáveis sociodemográficas e medidas antropométricas. No segundo artigo foram analisados somente os dados da coorte de Ribeirão Preto e as variáveis resposta, média da pressão arterial sistólica (PAS) e média da pressão arterial diastólica foram padronizadas em z-escore específico de pressão arterial por idade, sexo e altura. Foram realizadas análises multivariadas por regressão linear para verificar a associação entre o z-escore das pressões arteriais sistólicas e diastólicas e os fatores perinatais e, para análise da associação entre o parto cesáreo e o z-escore das pressões arteriais sistólicas e diastólicas, foi identificado o conjunto mínimo de variáveis apontados por um Gráfico Acíclico Direcionado (DAG) para ajuste, que foram escolaridade materna ao nascimento, idade materna, renda familiar ao nascimento e tabagismo materno. Utilizamos para esta análise ajustada, dois modelos: um modelo de regressão linear múltipla (RLM) para verificar a associação entre o nascimento por cesariana e os valores de z-escore da PAS e da PAD e um modelo de estimativa causal pelo inverso da probabilidade de seleção (MEC). **Resultados:** No primeiro artigo observou-se em RP, nos nascidos por parto cesáreo, um aumento das médias de PAS em 2,69 mmHg (IC95%=0,86; 4,53) e em SL entre os nascidos pré-termo um aumento de 2,51 mmHg (IC95%= 0,81; 4,23). No segundo artigo, nas análises ajustadas nos dois modelos propostos houve significância estatística nos dois métodos entre o parto cesáreo e a PAS dos escolares com coeficiente de 0,22 (p-valor=0,01) na RLM baseada no DAG e coeficiente 0,25 (p-valor=0,004) na MEC e o mesmo não foi observado com a PAD. **Conclusão:** No primeiro artigo desenhou-se uma associação o parto cesáreo e a pressão arterial dos escolares da cidade com mais alto status socioeconômico, mas não nos da cidade mais pobre, já no segundo artigo houve reforço deste achado e verificada possível relação de causalidade entre parto cesáreo e PAS futura nos escolares de RP.

Palavras-chave: Parto cesáreo. Fatores perinatais. Idade gestacional. Pressão arterial em crianças. Estudo coorte.

SANTOS, Graciete Helena Nascimento. **Cesarean delivery and blood pressure levels of schoolchildren in two Brazilian cities.** 2017. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 63f.

ABSTRACT

Introduction: Changes in the gestational period and at the time of delivery can exert influence on blood pressure in adulthood, however it is still unknown if there is this effect in childhood and adolescence. **Objective:** The aim of this work was to assess the association of perinatal factors in the blood pressure levels of schoolchildren. **Methods:** Data from two birth cohorts in two Brazilian cities were evaluated. In the perinatal baseline, 2,858 mothers-babies binomials participated in Ribeirão Preto (RP) in 1994 and in São Luiz (SL) there was a participation of 2,443 mothers-babies in 1997/98. The follow-up in children during their school lives was done in the year of 2005; when 869 children (by the age of 10/11 years) were followed in RP and 805 (by the age of 7/9 years) in SL. The variables had gathered in the perinatal questionnaire were the following: sex, birthplace, mode of delivery, gestational age and birth weight. At the follow-up, further variables had collected: family income, maternal schooling, anthropometric measurements of the child and two measures of the child's blood pressure. An exploratory model using the perinatal period variables was analyzed in association with the outcome, systolic blood pressure (SBP). Multiple linear regression analysis of perinatal factors on the SBP levels was performed, adjusted to sociodemographic variables and anthropometric measurements of children. In the second article, the data from Ribeirão Preto cohort only were analyzed and the response variables, mean systolic blood pressure (SBP) and mean diastolic blood pressure (DBP), were standardized in a specific blood pressure z-score by age, sex and height. Multivariate analysis were performed by linear regression analysis to verify the association between the z-score of systolic and diastolic blood pressures and perinatal factors. Thus for analysis of the association between cesarean delivery and the z-scores of SBP e DBP, it was identified the minimum set of variables indicated by a Directed Acyclic Graph (DAG) for adjustment, which were maternal schooling at birth, maternal age, family income at birth and maternal smoking. For this adjusted analysis, two models were used: a multiple linear regression model (MLR) and a causal estimation model by the inverse of the probability weight (CEM). **Results:** In the first article, it was observed in RP an increase in mean SBP of 2.69 mmHg (95% CI = 0.86; 4.53) in those born by cesarean delivery and in SL, among preterm infants, an increase of 2.51 mmHg (95% CI = 0.81, 4.23). In the second article, in the analyzes adjusted in the two proposed models, there was statistical significance in the two methods between cesarean delivery and the SBP of students with a coefficient of 0.22 (p-value=0.01) in the MLR based on the DAG and coefficient of 0.25 (p-value=0.004) in CEM and the same was not observed with PAD. **Conclusion:** In the first article, it was drawn an association between cesarean delivery and blood pressure of schoolchildren from the city with the highest socioeconomic status, but not in those one from the poorest city. In the second article, this finding was reinforced and established a possible causality relationship between cesarean delivery and the future levels of SBP.

Keywords: Cesarean sections. Perinatal factors. Birth weight. Gestational age. Blood pressure in children. Cohort studies.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	OBJETIVOS.....	14
2.1	Objetivo Geral.....	14
2.2	Objetivos Específicos.....	14
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
3.1	Baixo Peso ao Nascer e Programação Fetal da Pressão Arterial.....	18
3.1.1	Mecanismos epigenéticos.....	20
3.2	Prematuridade e Programação Fetal da Pressão Arterial.....	23
3.3	Parto Cesáreo e Programação Fetal.....	26
3.3.1	A Microbiota.....	27
3.3.2	PC e Programação de Doenças Autoimunes.....	31
3.3.3	A Epigenética.....	34
4	MÉTODOS.....	37
4.1	Delineamento do Estudo.....	37
4.2	População e Amostra em Estudo.....	37
4.2.1	Ribeirão Preto.....	38
4.2.2	São Luís.....	39
4.3	CrITÉrios de Inclusão e Não Inclusão.....	40
4.4	Procedimentos de Coleta de Dados.....	41
4.5	Variáveis estudadas.....	41
4.5.1	Variável resposta.....	41
4.5.2	Variáveis independentes.....	42
4.6	Análise Estatística.....	43
4.7	Aspectos Éticos.....	44
5	RESULTADOS.....	45
5.1	Artigo 1.....	
5.2	Artigo 2.....	
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
	REFERÊNCIAS.....	47
	ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA – RIBEIRÃO PRETO	58
	ANEXO B - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA – SÃO LUÍS.....	59

ANEXO C - NORMAS PARA SUBMISSÃO DE TRABALHOS A REVISTA CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA.....	60
--	-----------

1 INTRODUÇÃO

Desde Barker em 1998, é crescente a preocupação com a influência das injúrias sofridas ainda intraútero na saúde do conceito em longo prazo. Esta hipótese ganhou larga aceitação e significativo corpo de evidências baseadas em estudos epidemiológicos e experimentais. Há numerosos relatos ligando condições intrauterinas a comprometimento da saúde na vida adulta, incluindo hipertensão (ALEXANDER, 2006), doença cardíaca (MEYER; LUBO, 2007), obesidade (WILD; BYRNE, 2004) e síndrome metabólica (MCMILLEN; ROBINSON, 2005; HYDE *et al.*, 2012).

Há fortes indícios de que a hipertensão arterial sistêmica do adulto, com toda sua contribuição para a carga global de doenças, começa na infância e pode ser programada por exposições que acontecem durante a gestação (WEN *et al.*, 2011). Vários fatores pré-natais têm sido estudados com relação a possível associação com síndrome metabólica e doença cardiovascular, sobretudo o baixo peso ao nascer e a prematuridade (JONG *et al.*, 2012; CHAN *et al.*, 2010; NUYT; ALEXANDER, 2009).

Alguns estudos em crianças, adolescentes e adultos, relatam que o baixo peso ao nascer está relacionado com o aumento de dois milímetros de mercúrio na pressão sanguínea (HUXLEY; SHIELL; LAW, 2000). O *catch-up* posterior ao nascimento associa-se positivamente com a pressão arterial, cursando com pressão mais alta em indivíduos com baixo peso ao nascer e com taxas mais altas de crescimento subsequente (HUXLEY; SHIELL; LAW, 2000).

Catch-up pode ser definido como a velocidade de ganho de peso e/ou de crescimento maior que os limites estatísticos de normalidade para idade e maturidade, durante um período de tempo definido, o qual se segue um período de inibição transitória do crescimento. Ao sair de situação restritora de crescimento, por questões hormonais ou nutricionais, para outra com oferta adequada, ou mesmo aumentada, pode ocorrer recuperação acelerada para alcançar potencial geneticamente determinado constituindo (RIBEIRO *et al.*, 2015).

A fisiopatogenia está associada a alterações hemodinâmicas e hormonais, provocadas pelo retardo de crescimento intrauterino, podendo reduzir a massa renal, a população de néfrons e a área de filtração glomerular, o que comprometeria a capacidade de excreção dos solutos e água, ocasionando aumento da pressão arterial. A mais óbvia alteração é aquela no tamanho dos órgãos, como por exemplo, a quantidade de néfrons ou elastina na parede dos vasos sanguíneos, os quais são menores naqueles indivíduos pequenos no nascimento. Constituindo

um déficit que se acredita persistir até a vida adulta e que pode ter substancial impacto na regulação da pressão sanguínea (SANTOS *et al.*, 2003; LUYKX *et al.*, 2013; OJEDA, 2013).

A idade gestacional ao nascer é outro fator que pode influenciar a reatividade cardiovascular ao stress, agravado pelo fato de que um significativo número de recém-nascidos que tem sido rotulado como restritos, são de fato prematuros limítrofes (NUYT; ALEXANDER, 2009).

A programação precoce, secundária a aumento da velocidade inicial de ganho de peso, estresse intrauterino e lesão cerebral neonatal, pode contribuir para o risco de aumento da pressão arterial de adolescentes com nascimento pré-termo (VHOR *et al.*, 2010).

Nos últimos anos o parto tem recebido mais atenção como um possível fator dentro dessa programação. Vários estudos têm demonstrado que bebês nascidos por cesárea eletiva (PCE), sem passar pelo trabalho de parto, têm alteração na fisiologia e resposta ao estresse imediatamente após o nascimento quando comparados com aqueles nascidos por parto vaginal e que esta diferenças são persistentes e podem levar a doenças na vida posterior (HYDE *et al.*, 2012).

Dois grandes estudos de metanálise associaram o parto cesáreo (PC) com suscetibilidade aumentada para diabetes tipo II e asma, evidenciando-se que estas respostas estão associadas com efeitos a longo prazo (CARDWELL *et al.*, 2008; THAVAGNANAM *et al.*, 2008; PHILLIPS *et al.*, 2012; HYDE *et al.*, 2012). Em estudo de coorte do sul do Brasil, que estudou a associação entre parto cesáreo e fatores de risco cardiovascular foi encontrada fraca, porém significativa associação com a pressão arterial de adultos jovens (HORTA *et al.*, 2013).

Isto poderia ter explicação pela alteração marcante da microbiota entre os nascidos por cesariana daqueles nascidos por parto vaginal, o que levaria a retardo do desenvolvimento do sistema imune (CLEMENTE *et al.*, 2012) ou pela falta da estimulação dada pela ativação neuro-humoral que acontece fisiologicamente no nascimento via vaginal (CHO; NORMAN, 2013).

Em face do exposto, revisitamos os dados de duas coortes de nascimento que tiveram seguimento na idade escolar, em 2005, em duas cidades distintas socioeconomicamente, para analisar se peso ao nascer, idade gestacional e tipo de parto, exercem influência sobre a pressão arterial das crianças escolares, de sete a nove anos de idade, em São Luís e de 10 a 11 anos em Ribeirão Preto.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar a associação entre fatores perinatais e pressão arterial em escolares em estudos de coorte em duas cidades brasileiras.

2.2 Específicos

- Identificar características perinatais da população estudada;
- Analisar a associação entre parto cesáreo e níveis da pressão arterial na população estudada;
- Avaliar associação entre baixo peso ao nascer e nascimento pré-termo nos níveis pressóricos dos escolares;
- Investigar possível relação de causalidade entre parto cesáreo e níveis pressóricos de escolares.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

O conhecimento dos processos envolvidos no desenvolvimento humano contribui para melhor entendimento dos mecanismos associados à saúde e à doença ao longo da vida e ambiente fetal é considerado um fator chave na doença cardiovascular em fase posterior da vida (HALFON *et al.*, 2014).

A teoria de que acontecimentos na vida precoce exercem uma influência importante no risco cardiovascular foi primeiro relatado por Anders Forsdahl em 1973. A pesquisa de Forsdahl iniciou a teoria de que condições sociais de privação poderiam servir como estímulo adverso durante a infância e adolescência, o que levaria a um risco aumentado de doença cardiovascular no adulto (FORSDHAL, 2002).

David Barker avançou no conceito, sugerindo que as influências que levavam a aumento do risco cardiovascular poderiam ter suas origens mais cedo ainda, na vida pré-natal. Estes estudos observacionais originais notaram uma forte correlação positiva entre doença cardíaca coronariana e mortalidade infantil. Contudo, Barker primeiro observou a relação inversa entre peso ao nascer e risco de doença cardiovascular, formulando o ambiente fetal como um novo componente na etiologia da doença cardiovascular. Baseado em sua observação, Barker levantou a hipótese que a programação fetal da doença do adulto ocorre em resposta a um desequilíbrio durante a vida fetal entre a demanda de suprimento de nutrientes para o feto, resultando em subnutrição fetal (BARKER, 1989).

O prejuízo no desenvolvimento fetal, que pode ser assinalado por restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e baixo peso ao nascer (BPN), é resultado destas adaptações fetais ao ambiente uterino adverso, levando a alterações adaptativas moleculares e fisiológicas (BARKER, 1995). Embora estas adaptações fetais permitam sua sobrevivência, elas também resultam em consequências em longo prazo, tais como marcadas alterações na estrutura e fisiologia dos sistemas cardiovascular, renal, metabólico, respiratório, endócrino e nervoso (FOWDEN; GIUSSANI; FORHEAD, 2006).

É crescente o interesse no conceito de que muitas condições crônicas do adulto têm seus antecedentes no desenvolvimento fetal ou neonatal anormais. Este conceito tem sido chamado de programação do desenvolvimento ou programação fetal. Programação pode ser definida como a resposta de mamíferos em desenvolvimento a alterações específicas, durante uma janela crítica de tempo, que alteram a trajetória do desenvolvimento qualitativa ou quantitativamente, resultando em efeitos persistentes no fenótipo (NIJLAND; FORD;

NATHANIELSZ, 2008). Ou, em outras palavras, alterações estruturais e funcionais que ocorrem no organismo fetal em resposta a estímulos ocorridos em períodos críticos do desenvolvimento (RIBEIRO *et al.*, 2015).

A aceitação da teoria da programação fetal encontra ceticismo devido a inabilidade de muitos estudos epidemiológicos de separar a participação de variáveis confundidoras, incluindo fatores sociais e socioeconômicos, além de fatores genéticos, *catch-up growth* e IMC atual (HUXLEY; SHIELL; LAW, 2000). *Catch-up growth* definido aqui como período de rápido ganho de peso e/ou de aceleração na velocidade de crescimento após um período de privação (RIBEIRO *et al.*, 2015).

Por outro lado, esta teoria vem recebendo suporte crítico graças a abordagens experimentais utilizando modelos animais, onde se induz um ambiente fetal adverso num momento crucial do desenvolvimento, mimetizando condições humanas de retardo de crescimento intrauterino e trazendo discernimento sobre os mecanismos ligando peso ao nascer e pressão arterial, como exemplo (WOODS *et al.*, 2001; ALEXANDER, 2003; GILBERT *et al.*, 2005).

Consequentemente, a teoria da programação fetal tem emergido como um campo de investigação novo e exitoso, devido não somente a inovação da abordagem, mas também devido a controvérsia que cerca a interpretação de estudos epidemiológicos, bem como a possibilidade de desenvolvimento de novos métodos terapêuticos (OJEDA; GRIGORE; ALEXANDER, 2008; KAIKKONEN; LAM; GLASS, 2011).

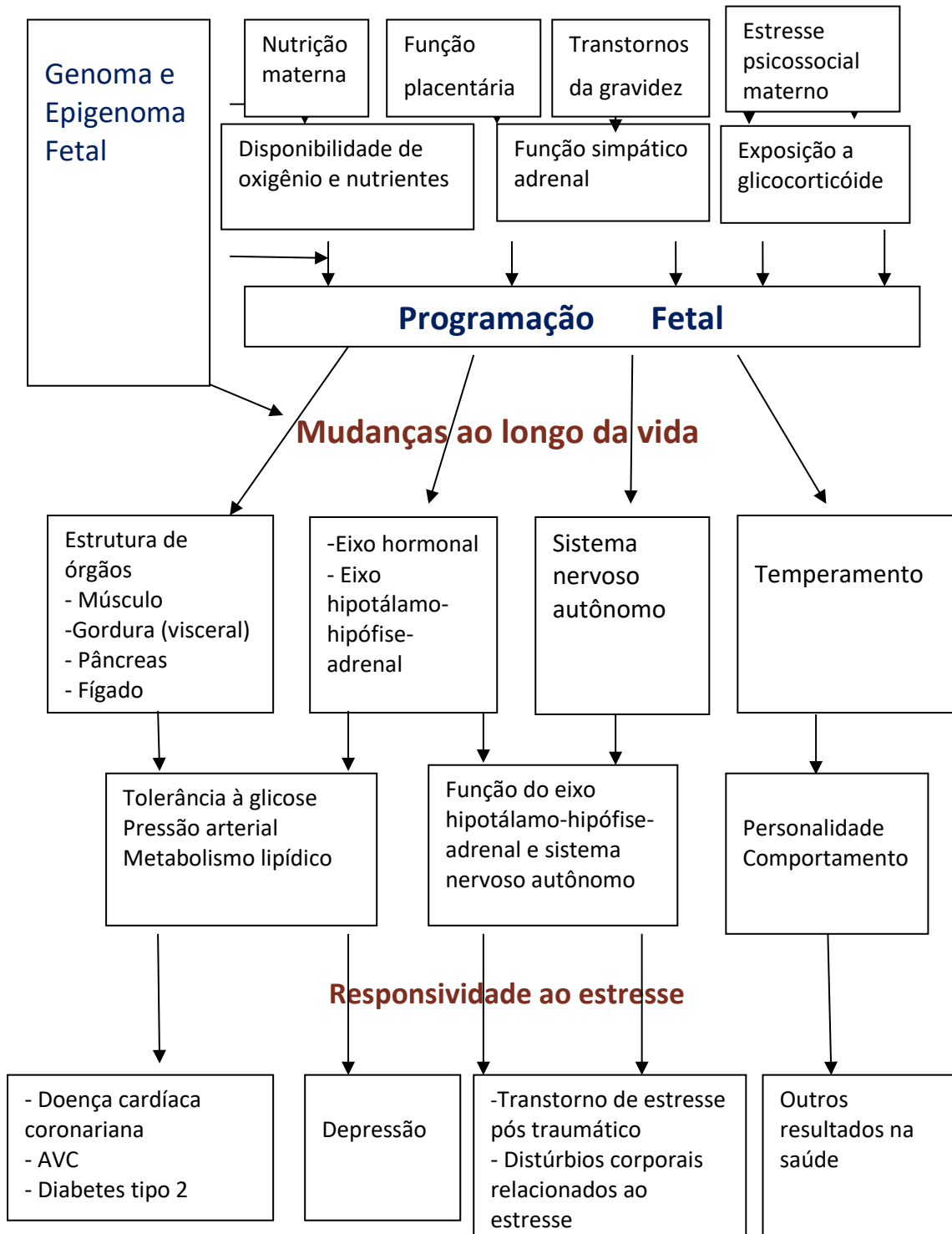
Diferentes métodos têm sido utilizados para induzir um ambiente fetal abaixo do ideal em estudos experimentais, por manipulação farmacológica ou induzindo subnutrição, hipóxia ou insuficiência placentária (OJEDA; GRIGORE; ALEXANDER, 2008).

A despeito da sutil diferença no método da injúria, resultados comuns são observados e demonstram características refletivas das condições humanas de retardo de crescimento incluindo crescimento fetal assimétrico, número de nefrons diminuído, prejuízo à função vascular e significativa elevação na pressão arterial (BARKER, 1995; HUGHSON *et al.*, 2006; OJEDA; GRIGORE; ALEXANDER, 2008).

Kajantie compilou uma sinopse de achados explicando o desenvolvimento de doenças relacionadas ao estresse, como doença cardiovascular, componentes da síndrome metabólica e depressão, pela programação fetal da função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, bem como da função simpático-adrenal por perturbações na nutrição materna, função placentária ou

estresse materno, com consequências duradouras no epigenoma fetal (KAJANTIE, 2006) (Figura 1).

Figura 1 - Modelo conceitual de possíveis vias de programação fetal de doenças relacionadas ao estresse.



Fonte: Kajantie (2006).

3.1 Baixo Peso ao Nascer e Programação Fetal da Pressão Arterial

Vários estudos tem demonstrado que baixo peso ao nascer está associado com pressão sanguínea mais alta em crianças e adultos sugerindo que o crescimento fetal insatisfatório pode estar associado com o desenvolvimento de hipertensão futura. Há evidências científicas de que o ganho de peso após o nascimento está associado a níveis pressóricos mais altos na vida posterior (HUXLEY; SHIELL; LAW, 2000).

Além disso, em alguns estudos, a pressão sanguínea mais alta é vista naqueles que foram mais leves no nascimento e mais pesados posteriormente na infância ou idade adulta, sugerindo que o rápido ganho de peso após o nascimento é particularmente prejudicial para aqueles com pobre crescimento fetal. Em estudo de coorte prospectivo, verificou-se que crianças que nasceram mais magras e tiveram mais rápido ganho de peso relativo à altura entre o nascimento e seis meses de vida, apresentaram níveis pressóricos mais altos aos três anos de idade (BELFOR *et al.*, 2007).

Não está claro, contudo, qual período de ganho de peso durante a infância é mais importante para determinar os níveis pressóricos. A infância precoce pode ser um período importante, como um tempo de crescimento extremamente rápido, particularmente naquelas crianças que experimentaram restrição de crescimento fetal, o *catch-up growth* (BELFORT *et al.*, 2007, RIBEIRO *et al.*, 2015).

Uma revisão sistemática incluindo 45 artigos que tratavam da relação entre crescimento fetal e pressão arterial sistólica, de 1996 a 2000, concluiu que evidências da literatura indicam uma associação inversa entre peso ao nascer e a pressão arterial sistólica (PAS) em crianças, adolescentes e adultos; além de associação inversa entre circunferência cefálica e PAS. Em contraste, outras medidas ao nascimento, incluindo IMC, peso da placenta e idade gestacional não foram consistentemente associadas à PAS. O *catch-up growth* foi positivamente associado com a PAS, com as pressões mais altas ocorrendo em indivíduos com baixo peso ao nascer, mas com altas taxas de crescimento subsequente (HUXLEY; SHIELL; LAW, 2000).

Esta associação pode ser explicada por vários mecanismos distintos e complementares. A redistribuição do fluxo sanguíneo é uma das primeiras mudanças adaptativas observadas em resposta à injúria fetal. O fluxo de sangue para órgãos críticos, tais como cérebro e coração, é garantido às expensas de outros órgãos, tais como fígado, rins, músculos e pele, resultando em hipóxia fetal que influencia várias vias de regulação, incluindo o sistema nervoso simpático

(SNS), pela estimulação da tirosina hidroxilase (LECLERE *et al.*, 2004). Em humanos, a ativação simpática é observada em indivíduos com baixo peso ao nascer, e também está aumentada em animais em resposta à hipóxia (OJEDA; GRIGORE; ALEXANDER, 2008).

Outros mecanismos seriam o aumento na circulação de catecolaminas, também relatado em numerosos modelos de programação fetal induzidas por insuficiência placentária, bem como por uma restrição proteica gestacional (PETRY *et al.*, 2000).

Recentes estudos demonstram que o nervo renal desempenha papel crítico na etiologia da hipertensão programada por insuficiência placentária. Por conseguinte, hipóxia pode servir como estímulo para aumento na atividade do nervo simpático renal levando a hipertensão (ALEXANDER *et al.*, 2005).

Distúrbio na nefrogênese, levando à redução do número de néfrons, é um resultado comum de programação fetal observada em diferentes modelos animais, bem como em estudos humanos associados com RCIU (WOODS *et al.*, 2001; MITCHELL *et al.*, 2004; HUGHSON *et al.*, 2006). Aumento no apoptose renal e expressão de genes com papel chave no apoptose, podem contribuir para reduzido número de néfrons programado por injúria fetal. Estas mudanças adaptativas durante a programação fetal sugerem o rim como um alvo crítico para programação fetal e enfatizam a importância do rim na regulação em longo prazo da pressão arterial (OJEDA; GRIGORE; ALEXANDER, 2008).

Disfunção vascular também desempenha papel crítico no desenvolvimento da doença cardiovascular. É observado prejuízo à função endotelial em estudos clínicos de baixo peso ao nascer, incluindo estudos realizados em crianças saudáveis, sugerindo que consequências vasculares da programação fetal precedem o desenvolvimento de doença cardiovascular do adulto (PAYNE; ALEXANDER, KHALIL, 2003).

Modelos de programação fetal em animais, induzidos por restrição nutricional, insuficiência placentária e hipóxia, acusam disfunção endotelial associada com reduzida disponibilidade de óxido nítrico (PAYNE; ALEXANDER; KHALIL, 2003; FRANCO *et al.*, 2003, WILLIAMS *et al.*, 2005). Tratamento com antioxidantes, vitaminas C e E, melhoram a função vascular (FRANCO *et al.*, 2003), sugerindo disponibilidade de óxido nítrico alterada, relacionada ao estresse oxidativo que contribui para a disfunção vascular programada por injúria fetal. (OJEDA; GRIGORE; ALEXANDER, 2008).

A associação entre obesidade e hipertensão é bem estabelecida em estudos epidemiológicos (SALVADORI *et al.*, 2008; LO *et al.*, 2014; SKINNER *et al.*, 2015).

Admite-se que, em recém-nascidos com baixo peso, atuam diferentes mecanismos de adaptação ao ambiente extrauterino, dentre os quais o aumento do metabolismo dos carboidratos e o conseqüente aumento da adiposidade, que aumenta o risco futuro de doenças crônicas, como resistência à insulina, obesidade e diabetes tipo 2 (HOFMAN *et al.*, 2004). Esses mecanismos levam a níveis elevados de leptina, secundário a um aumento da resistência a nível dos seus receptores, relacionados à falta de saciedade no início da vida, a qual se associa à obesidade e aos distúrbios metabólicos na adolescência e na idade adulta, quando esses neonatos são expostos a ambiente nutricional com oferta excessiva de nutrientes, nos primeiros anos de vida (RIBEIRO *et al.*, 2015).

Esta desregulação tem importância porque a leptina é um dos primeiros hormônios sintetizados durante o desenvolvimento embriológico pela placenta, pelos adipócitos do tecido gorduroso branco, por células hepáticas, estruturas cartilaginosas e músculo cardíaco. Essa molécula atua na neurogênese, no crescimento axonal, na proliferação dendrítica, na formação de sinapses, no desenvolvimento das vias neurológicas para saciedade, fome e regulação térmica, a qual se inicia na vida intrauterina e se completa nos primeiros meses de vida, quando suprida pelo leite materno (PICO; PALOU, 2013).

3.1.1 Mecanismos Epigenéticos

Já em 1942, mesmo antes da descoberta do DNA, Waddington cunhou o termo “epigenética” para descrever conceitualmente, como os genes podem interagir com os arredores para produzir um fenótipo (MURGATROYD; SPENGLER, 2011).

O termo “epigenética” refere-se a mecanismos à base de cromatina que regulam a expressão de genes sem afetar a sequência de DNA *per se*. Embora alterações epigenéticas possam ocorrer ao longo da vida, as modificações epigenéticas mais importantes ocorrem durante o desenvolvimento embrionário, fetal e pós-natal precoce. Esses mecanismos epigenéticos são essenciais para a adequada regulação gênica nessas diferentes fases no início da vida (SCHERRER *et al.*, 2015).

Estudos recentes têm demonstrado que mudanças na expressão dos genes podem resultar de mecanismos tais como as alterações na metilação do DNA e alterações na histona pós transcrição, e RNAs não codificantes. Estes mesmos estudos revelam que algumas destas alterações são também hereditáveis, sugerindo que mecanismos epigenéticos promovem uma rota através da qual exposições ambientais podem influenciar a expressão e a regulação de

genes específicos, alguns resultando em alterações permanentes no fenótipo (HALFON *et al.*, 2014).

Em animais superiores, o DNA é metilado através de uma atividade enzimática que transfere um grupo metila para a posição 5 do anel de citosina no CpG dinucleotídeo gerando 5-metil-citosina, uma reação catalisada por duas famílias diferentes de DNA metiltransferases (DNMT1 e DNMT3) codificadas por três diferentes genes. É comumente aceito que metilação do DNA representa uma marca registrada de reduzida expressão do gene e silenciamento de genes a longo prazo (CASANELLO, 2016).

Sobre as histonas, sabe-se que unidade estrutural proteica dos cromossomos, o nucleossomo, é formada por duas cópias de quatro histonas (proteínas H2A, H2B, H3 e H4). Além disso, essas proteínas apresentam um domínio globular para interagir com outras histonas, e uma cauda flexível que participa ativamente na interação com o DNA. Acetilação de histona ocorre em resíduos de lisina e envolve a transferência de um grupo acetil de acetilcolina (MATOUK; MARSDEN, 2008).

Em mamíferos, esta reação é realizada por três famílias de histona acetiltransferases, e esta modificação é considerada um ativador de expressão gênica, devido ao fato de que estabiliza a carga positiva da lisina na histona, reduzindo sua afinidade para o DNA, evitando a formação de cromatina altamente compactada (CASANELLO *et al.*, 2016). Além disso, foram identificadas pelo menos quatro tipos de histona desacetilases, que catalisam a reação reversa daquela feita pela histona acetiltransferase. Esta reação enzimática está relacionada a silenciamento gênico, progressão do ciclo celular, diferenciação e reposta induzida por danos no DNA (KRAUSE *et al.*, 2009).

Menos que 5% do RNA transcrito codifica proteínas; assim, a maioria corresponde a RNAs não-codificantes, envolvidos principalmente na regulação da expressão gênica. Os principais RNAs não codificantes são o longo (lncRNA), o de interferência pequeno (siRNA) e o micro (miRNA). O lncRNA regula a expressão de um gene específico complementar através da remodelação da cromatina, processamento alternativo de mRNA (emenda), ou geração de siRNA. Por outro lado, siRNA e miRNAs são interferências nos mecanismos epigenéticos baseados no RNA que silenciam genes via RNAs não codificantes (KAIKKONEN; LAM; GLASS, 2011).

Notavelmente um único miRNA pode regular a expressão de múltiplos mRNAs, frequentemente associados à sinalização de vias ou processos metabólicos, enquanto vários

miRNAs podem convergir na regulação de um único mRNA, constituindo um complexo mecanismo de regulação da expressão gênica (AFONSO-GRUNZ; MULLER, 2015).

A metilação do DNA, as modificações da histona e os miRNAs desempenham um papel importante na origem embrionária das células endoteliais bem como em sua homeostase durante a vida. A regulação epigenética do gene da síntese do óxido nítrico tem sido amplamente estudada nas células endoteliais (MATOUK; MARSDEN, 2008).

Em resumo, dados mostraram que a expressão do gene da síntese de óxido nítrico endotelial (eNOS) específico da célula endotelial, bem como outros genes relacionados com a via L-arginina/Óxido nítrico, é efetivamente controlado por mecanismos epigenéticos múltiplos que são fortemente influenciados pela hipóxia (CASANELLO *et al.*, 2017).

Nos seres humanos, as células endoteliais da placa aterosclerótica têm níveis diminuídos de receptor β de estrogênio juntamente com metilação de DNA na região promotora deste gene, em comparação com células de placas não ateroscleróticas. Estudos adicionais em animais demonstraram que o fluxo perturbado induz modificações do genoma na metilação do DNA da célula endotelial *in vivo* e *in vitro*, um efeito que seria dependente da expressão de DNMT1 e que afeta principalmente genes relacionados ao estresse oxidativo (CASANELLO *et al.*, 2017).

Inversamente, a anulação da metilação do DNA promotor da NOS, aumenta a expressão basal do mRNA do eNOS *in vitro* e protege contra a isquemia dos membros posteriores. Similarmente, evidências crescentes sugerem um papel central dos miRNAs na gênese da disfunção cardiometabólica, também proposta como marcador molecular sensível de doença cardiovascular (KAIKKONEN; LAM; GLASS, 2011).

Estudos de epigenética, interações genes-ambiente e interações gene-gene, levaram a uma compreensão mais minuciosa do caminho nos quais os genes são regulados e expressos. As redes de genes interagem tanto entre si como com o meio ambiente em formas complexas e dinâmicas que influenciam o desenvolvimento e função dos sistemas biológicos. Esta nova síntese biológica pós-genômica, integra-se e informa modelos dinâmicos de desenvolvimento da saúde, assinalando que as exposições e eventos ambientais no início da vida podem influenciar os sistemas biológicos de maneira que tenham efeito ao longo da vida e que esses efeitos diversos podem variar dependendo do momento da exposição, em relação com o estágio de desenvolvimento da criança (HALFON *et al.*, 2014).

O crescimento potencial do feto é influenciado negativamente pelos fatores ambientais e maternos. As consequências a curto prazo da restrição de crescimento e BPN e o fenótipo

correspondente, que está associada ao aumento da morbidade e mortalidade perinatal (ROMO et al, 2009). A longo prazo os efeitos incluem um aumento de duas a três vezes no risco de desenvolver doença cardiovascular (hipertensão e doença coronariana) na vida adulta (COHEN et al., 2016).

Dados emergentes demonstram que o embrião é particularmente sensível a insultos ambientais. Pesquisas recentes indicam que a disfunção vascular induzida por tecnologias de reprodução assistida (TRA) se traduz em aumento da pressão arterial (CEELEN et al., 2008). Consistentemente com observações em seres humanos, a TRA induz hipertensão arterial e envelhecimento vascular prematuro em camundongos (SHERRER et al., 2015).

Mais importante ainda, observações em camundongos de TRA proporcionam evidência direta da importância de alterações epigenéticas induzidas por TRA que sustentam as alterações cardiovasculares. Nestes camundongos, a metilação do promotor do gene que codifica a síntese de óxido nítrico endotelial (eNOS) está alterada na aorta. Estas alterações epignéticas na parede vascular têm consequências importantes, como demonstrado pela diminuição da expressão vascular de síntese de ONE e expressão de micro RNA (mRNA) e menor concentração de óxido nítrico no plasma nestes camundongos do que nos controle (SHERRER et al., 2015).

Este conhecimento vem sendo testado em cobaias e recente estudo experimental obteve sucesso em reverter disfunção vascular e endotelial epigeneticamente programada, em fetos com crescimento intrauterino restrito, pelo tratamento materno com N-acetilcisteína durante a segunda metade da gestação. Este fármaco teve o efeito de aumentar a eficiência placentária e reverter a programação funcional e epigenética da eNOS na artéria endotelial (HERRERA et al., 2017).

3.2 Prematuridade e Programação Fetal da Pressão Arterial

O baixo peso ao nascer está associado com pressão arterial mais alta na vida posterior (HUXLEY; SHIELL; LAW, 2000), mas a extensão pela qual o nascimento pré-termo (< 37 semanas de gestação) prediz maiores níveis pressóricos não é ainda tão claro. Numa revisão sistemática de 2012, incluindo 27 artigos, os autores concluíram que crianças que nasceram pré-termo tinham níveis de PAS em repouso 2,5 mmHg mais altos do que nos nascidos a termo, que mesmo sendo um aumento modesto, podendo representar um risco aumentado de

desenvolver hipertensão e suas sequelas, o que deveria direcionar os agentes de saúde a uma observação maior a estes adultos que sobreviveram ao parto pré-termo (JONG *et al.*, 2012).

Os mecanismos ligando nascimento pré-termo com mais alta PAS posterior, pode envolver tanto fatores pré-natais como pós-natais. O risco de hipertensão pode ser influenciado através do processo de programação fetal, que envolve adaptação duradoura a um ambiente intrauterino adverso durante período crítico do desenvolvimento (BARKER, 2004). Ambiente intrauterino adverso pode induzir parto pré-termo, como exemplo no cenário de pré-eclâmpsia ou restrição de crescimento intrauterino, embora evidências existentes não corroborem consistentemente um elo entre estas condições e PA em crianças que foram pré-termo (VOHR *et al.*, 2010; BELFORT; GILLMAN; MCCORMICK, 2012; JONG *et al.*, 2012).

A programação precoce, secundária a aumento da velocidade inicial de ganho de peso, estresse intrauterino e lesão cerebral neonatal podem contribuir para o risco de aumento da pressão arterial de adolescentes de 16 anos que nasceram pré-termo (VHOR *et al.*, 2010).

A questão do *catch-up growth* já foi citada anteriormente neste trabalho e quanto a lesão cerebral de prematuros extremos, explica-se pelo fato que o SNC regula múltiplos sistemas que podem potencialmente contribuir para hipertensão, incluindo a atividade do sistema nervoso simpático (SNS) (JONG *et al.*, 2010).

Os nascidos pré-termo estão fora do útero no período fetal de desenvolvimento que restaria até as 40 semanas e geralmente passa várias semanas ou meses após o nascimento em Unidades de Terapia Intensiva Neonatais (UTI Neo). Assim, condições adversas pós natais poderiam também influenciar níveis de PAS posteriores através de mecanismos de programação fetal. Prematuros frequentemente experimentam restrição de crescimento extrauterino durante a internação nas unidades de terapia intensivas neonatais, por exemplo (CLARK; THOMAS; PEABODY, 2003). Contudo não há estudos relacionando restrição de crescimento extrauterino em crianças pré-termo a posterior PAS mais alta (JONG *et al.*, 2012).

Além disso, ensaios randomizados de *follow-up* a longo prazo de uso de fórmulas enriquecidas e nutrientes para bebês prematuros sugerem que ganho de peso mais rápido pode levar a mais alta PAS. Após a saída da UTI, os bebês pré-termo tipicamente experimentam ganho de peso e estatura resultando em *catch-up* em relação aos seus pares de termo até a idade escolar (JONG *et al.*, 2012).

Essa recuperação de peso, derivada de condições desfavoráveis ao crescimento durante o período pré-natal e pós-natal precoce, pode influenciar o risco de desenvolvimento de doenças cardiometabólicas ao longo da vida (PICO; PALOU, 2013). No entanto, a recuperação do

crescimento em curto prazo oferece vantagens para o neurodesenvolvimento, particularmente para crianças nascidas com muito baixo peso, assim como contribui para o aumento da resistência às infecções. Necessário identificar se os benefícios do aumento da velocidade do crescimento podem ocorrer sem consequências metabólicas adversas (RIBEIRO *et al.*, 2015).

Admite-se que um *catch-up growth* maior do que 0,67 desvio padrão estaria associado à obesidade central (BERTOTTO *et al.*, 2012), e ao desencadeamento da resistência insulínica, que leva a aumento compensatório da secreção de insulina, mesmo em recém-nascidos com baixo peso que apresentaram aumento da velocidade de crescimento, mas permanecem pequenos durante a infância. Mesmo que essas crianças aumentem a velocidade de crescimento, elas apresentam hiperinsulinemia compensatória em maior grau do que crianças bem nutridas ou excessivamente alimentadas (YEUNG, 2006). Dessa forma, a hiperinsulinemia secundária à resistência à insulina poderia ser a explicação central da gênese da síndrome metabólica (YEUNG, 2006).

A resistência à insulina nos nascidos pré-termo se associa à hipersecreção do hormônio do crescimento e à redução da concentração do IGF-1, as quais persistem por três meses após o nascimento na ausência de suprimento nutricional adequado. Esse estado endócrino alterado favorece redução do tecido adiposo subcutâneo, com relativa adiposidade visceral, um marcador de resistência insulínica, dislipidemia e presença de outros componentes da síndrome metabólica (YEUNG, 2006). Apesar dessas observações, ainda não está evidenciado se a deposição de obesidade central, mais do que adiposidade subcutânea, é função da prematuridade, do nascimento com tamanho pequeno para idade gestacional ou do *catch-up growth* (RIBEIRO *et al.*, 2015).

Além disto o recém nascido pré-termo tem prejuízo na colonização bacteriana intestinal primária, além de frequente retardo no início da amamentação (VORH *et al.*, 2010).

Estudos recentes também sugerem que a colonização pode começar ainda mais cedo. Embora o paradigma seja que os bebês têm o intestino estéril até o nascimento, foi encontrada uma comunidade microbiana já habitando no mecônio de alguns bebês nascidos prematuramente. Foi demonstrado que o líquido amniótico das mães com trabalho de parto prematuro contém um espectro de DNA ribossômico bacteriano amplo e diverso. Componentes ingeridos no líquido amniótico estimulam uma resposta inflamatória resultando em parto prematuro e com efeito no sistema imunológico do concepto (NEU; RUSHING, 2011).

3.3 Parto Cesáreo e Programação Fetal

Mais recentemente, acentuou-se o enfoque do momento do parto como uma janela de tempo crítica na programação fetal, o que se torna perfeitamente compreensível levando-se em conta a descarga hormonal e brusca mudança de ambiente e de meio bacteriano por que passa o bebê, durante o parto (HYDE, 2012).

A cesariana, uma intervenção cirúrgica originalmente concebida para reduzir o risco de complicações maternas e/ou fetais durante a gravidez e o trabalho de parto, que foi introduzida na prática clínica como um procedimento salvador da vida de mãe e bebê, com as melhorias das técnicas cirúrgicas e de prevenção de infecção, no grupo de países com modelo de atenção altamente medicalizado, tornou-se o procedimento cirúrgico mais comum entre as mulheres (GIBBONS *et al.*, 2012).

Pesquisa de saúde materna e perinatal da Organização Mundial da Saúde (OMS) na América Latina incluiu oito países (Argentina, Brasil, Cuba, Equador, México, Nicarágua, Paraguai e Peru) e concluiu que a taxa de cesariana em instituições públicas e privadas foi de 33%. Entre as cesarianas, 49% foram eletivas, 46%, intraparto, e 5%, de emergência (VILLAR *et al.*, 2006; OSAVA *et al.*, 2011).

Atualmente, quase um quarto dos nascimentos do Brasil ocorre nos serviços hospitalares privados, e as taxas de cesárea no sistema de saúde privado atingem proporções ao redor de 80% enquanto no sistema público, que oferece assistência à maioria da população, as taxas de cesárea chegam em média a 35%, cifras ainda bastante elevadas (PATAH; MALIK, 2011).

Sabe-se hoje que realizar cesariana eletiva pode resultar em prematuridade iatrogênica, síndrome do desconforto respiratório agudo, prolongar a internação hospitalar e prejudicar a amamentação (MORAES; GOLDENBERG, 2001; BARBOSA *et al.*, 2003). Porém existem também complicações à longo prazo, alvo de inúmeros estudos experimentais e epidemiológicos mais recentes, como asma, atopias, doença celíaca e obesidade e sobrepeso (GOLDANI *et al.*, 2011, 2013; ZHOU *et al.*, 2011; HYDE, 2012; HUH *et al.*, 2012).

Recentes pesquisas mostraram que o parto cesáreo tem associação com maior IMC de crianças e adultos (GOLDANI *et al.*, 2011; HUH *et al.*, 2012). Um estudo de revisão e metanálise, incluindo dois estudos caso-controle e sete estudos coorte, indicaram que o parto cesáreo representa risco 33% mais alto de sobrepeso e obesidade para a prole e 50% para jovens adultos de 19 anos quando comparado a partos vaginais (HUH *et al.*, 2012).

Estudo de Mesquita *et al.* (2013) concluiu que sujeitos nascidos por cesariana tinham risco mais alto de adiposidade central e periférica na fase de jovens adultos que aqueles nascidos por parto vaginal e esta associação foi consistentemente observada para todos os indicadores pesquisados. Possíveis mecanismos para explicar esta associação foram mudanças na microbiota intestinal ou ausência do meio hormonal do trabalho de parto, o que pode aumentar o risco de obesidade na vida posterior (MESQUITA *et al.*, 2013).

Philips *et al.* (2012), observando uma região do Canadá com a maior taxa de cesárea do país (33% enquanto no país como um todo foi 26%) e uma das maiores taxas do mundo de Diabetes Mellitus tipo I em crianças, indicou que nascer por parto cesáreo foi um significativo fator de risco para aparecimento de DM tipo I em crianças de 0 - 15 anos. Tal fato pode ser explicado por três teorias: o papel da flora intestinal no desenvolvimento do sistema imune, com a diferença da flora entre parto vaginal e cesariana, flora materna versus flora hospitalar. Uma segunda teoria seria a hipótese higiênica, que propõe que o risco de diabetes aumenta quando a criança não é exposta a infecções na vida precoce, o que acontece quando o bebê nasce por parto operatório. A outra teoria seria a do estresse perinatal ou a falta dele (PHILIPS *et al.*, 2012).

O processo do parto vaginal (PV) é associado com vários distintos estímulos e respostas que estão ausentes durante o parto cesáreo eletivo (PCE). Recentemente tornou-se evidente que o tipo de parto pode ter efeito à longo prazo na saúde, mediada por mudanças no sistema imune, metabolismo e sistema nervoso central (HYDE *et al.*, 2012).

3.3.1 A Microbiota

O desenvolvimento da microbiota intestinal é um processo dinâmico no período de um ano, um período de tempo crítico para desenvolvimento e maturação do intestino e do sistema imune (Figura 2). Na verdade, a primeira colonização bacteriana no intestino da criança e sua gradual diversificação para um ecossistema clímax desempenha um papel crucial no estabelecimento de interações micróbios-hospedeiro essencial para uma ótima simbiose. Assim a interação entre a ecologia microbiana emergente do trato gastrointestinal e o desenvolvimento do sistema imunológico da mucosa serve como pano de fundo para uma associação entre o parto cesáreo e a emergência de algumas doenças (WOPEREIS *et al.*, 2014; NEU; RUSHING, 2011).

A investigação do padrão de colonização intestinal de 24 bebês com 6, 12 e 24 meses de vida demonstrou que os nascidos por PC tinham uma diversidade total da microbiota mais baixa durante os primeiros dois anos de vida, o que demonstra que o efeito persiste mais tempo do que se imaginava a princípio (JAKOBSON *et al.*, 2014).

A mucosa do trato gastrintestinal (TGI) constitui a maior interface de contato entre o organismo humano e o ambiente externo. Através da mucosa intestinal, o hospedeiro interage com uma população microbiana de dimensão substancial que está presente no lúmen intestinal e que se denomina de microbiota intestinal - incluindo tanto a microflora intestinal (microorganismos residentes), como todos os microorganismos ingeridos pelo hospedeiro. O intestino adulto humano contém mais bactérias do que o número de células do corpo humano e estima-se que a flora intestinal tenha, no agregado, 150 vezes mais genes que no genoma humano. Como a microbiota intestinal é adquirida no nascimento e modulada por vários fatores ambientais, a propriedade da flora deve ser entendida como processo dinâmico (REINHARDT; REIGSTAD; BÄCKED, 2009; WOPEREIS, 2014).

Uma vez que o TGI funciona como uma barreira e, simultaneamente, é uma superfície de interação com o ambiente, não é surpreendente que nele esteja presente a maior proporção de tecido linfóide do organismo. Cerca de 80% de todas as células produtoras de imunoglobulinas encontram-se precisamente no TGI, compondo o tecido linfóide associado a mucosa intestinal - *Gut Associated Lymphoid Tissue* (GALT) - um órgão imunológico major.

In utero, o TGI é estéril. O intestino do feto, banhado apenas pelo líquido amniótico, é estéril. A colonização bacteriana intestinal inicia-se ao nascimento, quando o recém-nascido (RN) é exposto a diferentes espécies de microorganismos presentes na mãe (canal vaginal, região perineal) e no meio ambiente (VANDERHOOF; YOUNG, 2004). Nos primeiros dois dias de vida extrauterina o TGI do recém-nascido é rapidamente colonizado por bactérias, majoritariamente enterobactérias.

O começo não é igual para todos os bebês e estará dependente do tipo de parto, idade gestacional ao nascer, amamentação, bem como tratamento com antibióticos. Verifica-se que os bebês que nascem por cesariana têm um tipo de microbiota diferente dos que nascem por parto vaginal, tendo estes últimos uma contagem total de bifidobactérias e lactobacilos mais elevada. A colonização dos bebês nascidos por cesárea é mais lenta, com impacto na saúde futura dos lactentes. Parece haver correlação entre tipo de parto e algumas patologias como asma, alergia alimentar, infecções gastrintestinais e outros (CANARIO, 2012).

A microbiota intestinal parece ser um fator importante conectando genes, ambiente e sistema imune. O tipo de parto, parece desempenhar papel importante na composição desta flora na infância precoce, e isto pode ser um fator ambiental que modula obesidade e outras doenças metabólicas. Um alto número de bifidobactérias, especialmente *B. breve*, *B. infantis* e *B. longum*, e baixo número de *S. aureus* na infância pode prover proteção contra o desenvolvimento de sobrepeso e obesidade (KALLIOMAKI *et al.*, 2008; BIASUCCI *et al.*, 2010).

As bactérias são frequentemente lembradas por sua capacidade de desencadear infecção, mais do que por seus efeitos benéficos¹. Nos últimos anos, estudos clínicos e experimentais têm evidenciado que a interação micróbio-hospedeiro pode influenciar favoravelmente a saúde humana, de diversas maneiras. A comunidade bacteriana do trato gastrointestinal pode ter funções positivas – antibacterianas, imunomoduladoras e metabólicas/nutricionais (BRANDT; SAMPAIO; CARNEIRO, 2006; WOPEREIS *et al.*, 2014).

Em sua função antibacteriana, as bactérias autóctones exercem proteção ecológica intestinal, impedindo o estabelecimento das bactérias patogênicas. O mecanismo principal desempenhado pela microflora é conhecido como resistência à colonização pelo efeito barreira. Esta barreira mecânica à colonização ocorre pela ocupação dos sítios de adesão celulares da mucosa, pela flora autóctone. Há outros mecanismos de proteção adicionais como a competição pelos nutrientes disponíveis no meio, a produção de substâncias restritivas ao crescimento de bactérias alóctones (ácidos e metabólitos tóxicos) e a produção *in vivo* de substâncias com ação antimicrobianas (ALDRIDGE *et al.*, 2005).

Em sua função imunomoduladora, a flora bacteriana interage com as células do epitélio intestinal do hospedeiro e provoca uma resposta contínua do sistema imune; este, por sua vez, tende a desenvolver-se e constitui importante componente do sistema imune. Descobertas recentes mostraram que as bactérias intestinais têm papel na expressão de receptores (TLRs) nos intestinos. Os TLRs são uma classe de receptores de reconhecimento padrão (PRRs) que proveem ao intestino a capacidade de discriminar entre bactérias patogênicas e comensais, desencadeando resposta contra os patógenos (OKADA *et al.*, 2010; VIJAY-KUMAR *et al.*, 2010; NEU; RUSHING, 2011).

Evidências da importância da microflora intestinal para o desenvolvimento do sistema imune foram obtidas através de estudos realizados em animais isentos de bactérias, onde se observou que a mucosa intestinal apresentava baixa densidade de células linfóides, as Placas

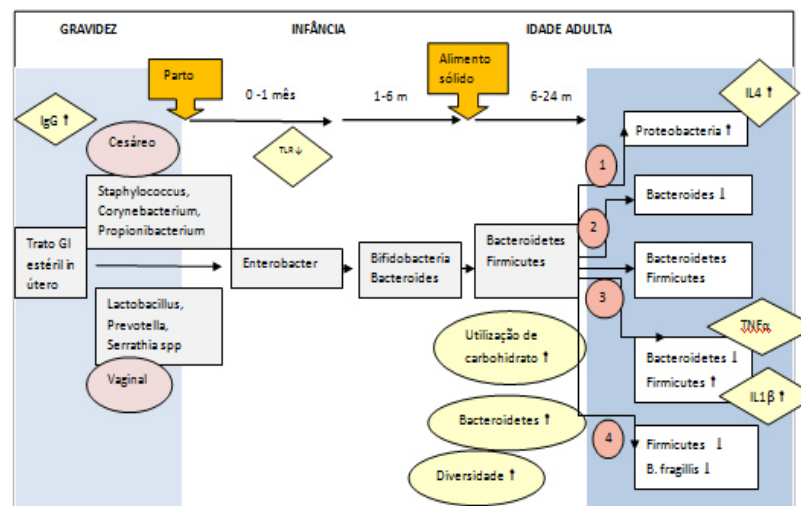
de Peyer eram pequenas e pouco numerosas, e era reduzida a concentração das imunoglobulinas circulantes. Após a colonização destes animais por microorganismos, os linfócitos intra-epiteliais expandiram-se, os centros germinativos com células produtoras de imunoglobulinas rapidamente proliferaram nas Placas de Peyer e na lâmina própria, e a concentração de imunoglobulinas circulantes aumentou. O desenvolvimento do sistema imune local e sistêmico com o estímulo da microflora matura o sistema imune, e impede a estruturação de resposta alérgica (ISOLAURI, 2001).

Uma terceira função atribuída à microflora intestinal está relacionada à contribuição para a nutrição e metabolismo do hospedeiro (REINHARDT *et al.*, 2009). A ação das bactérias intestinais sobre determinados nutrientes permite um melhor aproveitamento intestinal. Isto ocorre com substratos que chegam não digeridos ao lúmen do cólon, principalmente carboidratos, que são fermentados e formam ácidos absorvíveis pela mucosa.

O processo é denominado salvamento energético e forma os ácidos graxos de cadeia curta, que constituem a principal fonte de energia dos colonócitos e têm efeito trófico no epitélio intestinal. Os microorganismos colônicos desempenham ainda um papel na síntese da vitamina K e biotina. Há outras atividades metabólicas da microflora cujo benefício para o organismo humano ainda são pouco compreendidas, como a conversão de colesterol em coprostanol, de bilirrubina em urobilina e a inativação da tripsina (BRANDT; SAMPAIO; CARNEIRO, 2006).

Porém nem todas as funções da flora bacteriana são benéficas e recentemente tem sido proposto que a microbiota é um fator ambiental que regula a obesidade, pelo armazenamento de energia e pela regulação do metabolismo periférico (BRANDT; SAMPAIO; CARNEIRO, 2006).

Figura 2 - Desenvolvimento da Microbiota



1- Alergias 2- Antibióticos 3- Obesidade 4- Doença de Crohn

Fonte: Clemente *et al.* (2012).

O trato gastrointestinal do feto é estéril até o parto, após o que o recém nascido é inicialmente colonizado. Dependendo do tipo de parto, as comunidades iniciais tendem uma configuração tipo pele (parto cesáreo) ou tipo vaginal (parto vaginal). Durante as primeiras semanas da vida, há redução da atividade dos receptores TLR, potencialmente permitindo a necessária formação de uma comunidade bacteriana estável no intestino. Como a bebê cresce e com a introdução de alimentos sólidos, a diversidade da microbiota aumenta, e a comunidade converge para o estado tipo adulto. Ao mesmo tempo, o sistema imune “aprende” a diferenciar bactérias comensais e patogênicas. Pela idade adulta, uma composição de comunidade bacteriana relativamente estável (mas variando entre diferentes indivíduos) é obtida, dominada principalmente por Bacteroidetes and Firmicutes. Diferentes doenças são caracterizadas por mudanças significativas na microbiota e alterações associadas na produção de citocinas.

3.3.2 PC e Programação de Doenças Autoimunes

Paralelamente à tendência de aumento do número de PC, houve epidemia de doenças auto-imunes como diabetes tipo I, esclerose múltipla, doença de Crohn e doenças alérgicas, tais como asma, rinite alérgica e doença atópica (OKADA *et al.*, 2010). Várias teorias surgiram sugerindo que influências estão contribuindo para este fenômeno. Uma das mais notáveis, a hipótese da higiene que sugere que ambientes excessivamente limpos, especialmente na primeira infância pode contribuir para o desenvolvimento de várias doenças (NEU; RUSHING, 2011).

A interação entre a ecologia microbiana emergente do trato gastrointestinal e o desenvolvimento do sistema imunológico mucoso serve como pano de fundo para associação entre o PC e o surgimento de algumas destas doenças. O sistema imunológico sofre grande desenvolvimento durante infância e o desenvolvimento está altamente relacionado às bactérias que primeiro colonizam o intestino e é sugerido que as diferentes exposições iniciais dependem do tipo de parto. Os micróbios que semeiam o intestino durante o PC ou PV podem levar a alterações da colonização à longo prazo e subsequente alteração do desenvolvimento (NEU; RUSHING, 2011).

Imagina-se que o modo de parto influencie o sistema imune do concepto por vários caminhos que incluiriam: a colonização bacteriana distinta do trato gastrointestinal, os diferentes níveis de resposta a estresse no momento do parto e alteração epigenética da expressão do gene, conforme figura 3 (CHO; NORMAN, 2013).

Cesariana é associada com respostas bioquímicas e comportamentais alteradas em modelos animais e humanos. Nos primeiros dois dias após o parto cesáreo eletivo, bebês são menos excitáveis e mostram redução na quantidade de ótimas respostas a testes neurológicos. No período da imunização com oito semanas de idade, a concentração de cortisol na saliva foi significativamente reduzida e parto cesáreo sem trabalho de parto (PCST) versus bebês nascidos por parto vaginal (PV) e a duração do tempo de choro do bebê foi significativamente menor. Tais dados indicam a persistência dos efeitos do tipo de parto (HYDE, 2012).

Há evidências de estudos experimentais em animais que condições durante o período fetal ou infância precoce, tais como nutrição, estresse e temperatura, podem ter efeito persistente na função simpático-adrenal. Contudo, somente poucos estudos em humanos têm avaliado a relação entre condições na vida precoce com a variação normal em índices da função do sistema nervoso autônomo (KAJANTIE, 2006).

Pesquisas em animais também demonstraram uma associação entre PCE e metabolismo da dopamina no cérebro. Com dois meses de vida pós PCST é associado com concentrações de dopamina alterada por área: 53% diminuída no córtex pré-frontal e 40% diminuída no núcleo acumens e estriado. Quando PCST foi acompanhado por 15 minutos de anóxia, as diferenças na concentração de dopamina entre ratos nascidos PCSTP e PV foram totalmente melhoradas (EL-KHODOR; BOKSA, 1997). Os autores concluíram que estes resultados podem ser devido a concentrações circulantes de adrenalina que são mais altas no parto vaginal e nos cesáreos acompanhados por grupo da anóxia, mas baixa no grupo nos partos cesáreos sem. Estes dados limitados indicam que a hipoxemia transitória associada com a compressão do cordão umbilical durante a passagem através do canal vaginal é um estímulo que pode ter importância no desenvolvimento neurológico (HYDE, 2012).

O parto vaginal solicita uma resposta a stress da mãe e do bebê e os níveis de cortisol e catecolaminas estão marcadamente aumentados no neonato. A concentração de catecolamina no recém-nascido de parto vaginal é mais alta que em muitos adultos com infarto do miocárdio ou feocromocitoma. Durante o trabalho de parto, as contrações reduzem o volume do útero, forçando o bebê através do canal vaginal e comprimindo a criança e o cordão umbilical no

processo. A pressão craniana aumentada e essa hipoxemia transitória também contribuem para liberação hormônios do estresse (SMOLICH; ESLER, 1999).

Vários trabalhos descrevem níveis de adrenalina plasmática quatro vezes mais baixos e os de noradrenalina seis vezes mais baixo nos neonatos após um parto cesáreo eletivo (sem trabalho de parto), se comparados ao de um parto vaginal. O aumento nas catecolaminas no plasma fetal acontece em resposta a compressão e oclusão do cordão umbilical durante a passagem através do canal vagina (HYDE *et al.*, 2012).

Os níveis elevados de catecolaminas plasmáticas no feto durante o trabalho de parto são reconhecidos por ter origem fetal e este efeito não é encontrado em fetos adrenalectomizados. Além do mais, analgesia materna durante o trabalho de parto (que reduz os níveis de catecolaminas maternas, não diminui as concentrações de catecolaminas plasmáticas do feto, abalizando a conclusão que a resposta ao stress do feto e da mãe são independentes (ZANARDO; SOLDA; TREVISANUTO, 2006).

A concentração de cortisol aumenta na circulação fetal vários dias antes do início do trabalho de parto, provavelmente devido a aumento na produção das glândulas adrenais maduras. Durante a passagem pelo canal vaginal há além disso um aumento marcado nos níveis de cortisol indicativo de resposta a stress fetal (MEARS *et al.*, 2004).

De conformidade com a redução da catecolamina em resposta ao parto cesáreo, o cortisol também está reduzido em bebês nascidos por cesáreas eletivas, quando comparados aqueles nascidos por parto vaginal (ZANARDO; SOLDA; TREVISANUTO, 2006), embora não haja diferença entre cesárea de emergência e parto vaginal, sugerindo que o processo do trabalho de parto aumenta a concentração de cortisol. A diferença nos níveis de cortisol circulante pode persistir em ratos até 14 dias pós-parto (EL-KHODOR; BOKSA, 1997). Dado os impactos fisiológicos do cortisol, este aumento na sua concentração é candidato plausível a causador de efeitos a curto e longo prazo na saúde dos indivíduos.

Concentrações sanguíneas reduzidas de marcadores neurohormonais e neuroendócrinos fornecem um discernimento adicional no mecanismo fisiopatológico que traz uma resposta imunoneuroendócrina pobre no nascimento, prejudicando a cascata de eventos que levam a adaptação pós natal (ZANARDO; SOLDA; TREVISANUTO, 2006).

3.3.3 A Epigenética

Quanto ao terceiro mecanismo, a programação epigenética, o estresse adverso pré e perinatal também podem alterar permanentemente respostas neuroendócrinas e comportamentais (CHO; NORMAN, 2013).

Sabe-se que a hipertensão arterial é uma condição altamente hereditária. Surpreendentemente, no entanto, as variantes genéticas explicam apenas uma pequena fração da variação fenotípica e evidências recentes sugerem que a alteração fenotípica que não está relacionada com alterações na sequência de DNA (escapando assim à detecção por metodologia genética clássica) oferece uma explicação potencial (SHERRER *et al.*, 2015).

Mecanismo recentemente aventado para tais respostas adaptativas, a regulação epigenética, onde a precoce expressão de um gene pode ser modificada em resposta a exposição ambiental, sem, contudo, alterar a sequência do DNA (MURPHY; JIRTLE, 2003). O mecanismo de controle epigenético melhor estudado é a metilação do DNA, que tem demonstrado desempenhar papel crucial durante o desenvolvimento fetal e ser fator determinante na saúde ou doença do conceito na vida posterior (JIRTLE; SKINEER, 2007). Outros mecanismos estudados são as modificações da histonas (acetilação e descetilação) e micro-RNAs (COWLE *et al.*, 2012).

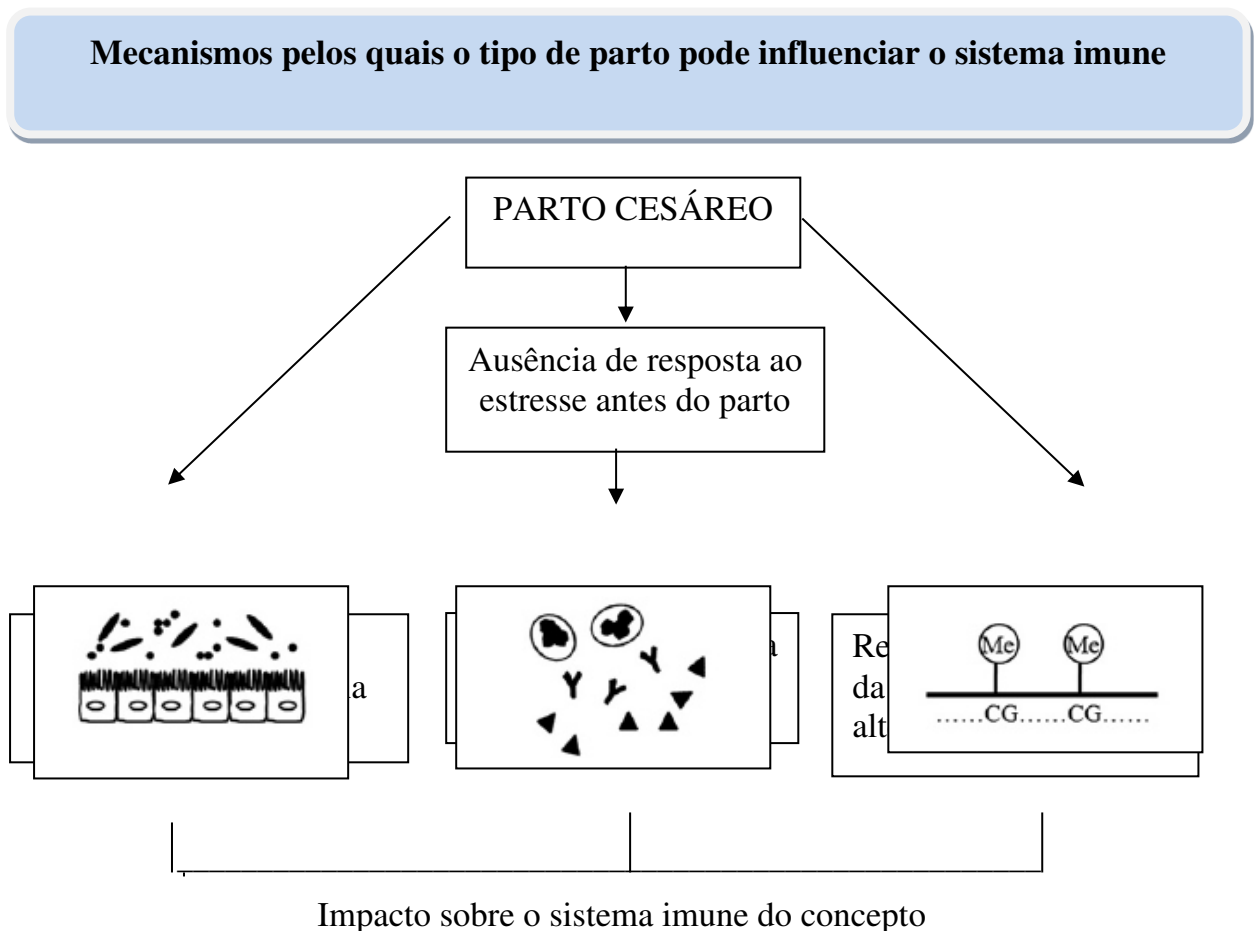
A atividade importante do epigenoma durante o início da vida também o torna particularmente vulnerável. De acordo com este conceito, há dados crescentes indicando que, durante o início da vida, os mecanismos epigenéticos são fortemente influenciados pelo ambiente (LANE *et al.*, 2014) e que as modificações epigenéticas induzidas pelo ambiente são hereditáveis ao longo das gerações e algumas dessas mudanças não são apagadas durante a gametogênese e afetam o fenótipo de gerações futuras (SHERRER *et al.*, 2015). Notável o achado que a herança epigenética do envelhecimento vascular prematuro e da hipertensão arterial em camundongos gerados pela fertilização *in vitro*.

O mecanismo de controle epigenético melhor estudado é a metilação do DNA, quem tem demonstrado desempenhar papel crucial durante o desenvolvimento fetal e ser fator determinante na saúde ou doença do conceito na vida posterior (JIRLE, 2007). Outros mecanismos estudados são as modificações das histonas (acetilação e desacetilação) e micro-RNAs (COWLE *et al.*, 2012).

Estudos experimentais sobre o efeito de estresse adverso neonatal têm demonstrado alterações epigenéticas via metilação do DNA de receptores de glicocorticoide no hipocampo de conceptos maduros, o que resulta em suscetibilidade, mas alta ao stress que se estende à vida adulta. Além disso, bebês humanos que nasceram por cesárea eletiva tiveram taxa global mais

alta de metilação do DNA comparada aos nascidos de PV (SCHILINZIG *et al.*, 2009). Estes resultados sugerem que precoce metilação dos genes pode estar implicada em emudecer o caminho que regula o balanço entre células T-helper tipo 1 e 2, que pode contribuir para risco aumentado de desenvolver doenças imunes (MARTINO; PRESCOTT, 2010). Contudo o papel das alterações epigenéticas do PC no desenvolvimento de desordens imunes ainda permanecem especulativas.

Figura 3 – Parto cesáreo pode afetar o sistema imune do produto (1) perturbando colonização bacteriana do intestino; (2) com resposta de estresse pobre e inadaptativa; e (3) alterando a regulação epigenética da expressão gênica através da metilação do DNA em dinucleotídeos citosina-fosfato-guanina. O estresse também é pensado como influenciador do epigenoma. *CG*, citosine-guanina; *Me*, metilado.



Fonte: Cho e Norman (2013).

Fenômenos epigenéticos incluem metilação do DNA, modificações na histona e RNAs não codificados, como principais referências. Embora similar a características genéticas do DNA por sua hereditabilidade, mecanismos epigenéticos diferem por seu potencial

reversibilidade por fatores nutricionais e ambientais, que os tornam potencialmente cruciais para seu papel em doenças complexas e multifatoriais. A função destes mecanismos está de fato ganhando interesse em relação à hipertensão arterial (HA) com evidências emergindo de culturas celulares e modelos animais bem como estudos em humanos demonstrando que modificações epigenéticas têm funções primordiais dentro dos caminhos relacionados à HA. Entre os marcadores epigenéticos, o papel da metilação do DNA está sendo mais enfocado devido à função primária desta característica epigenética em células de mamíferos. Uma metilação mais baixa globalmente foi observada no DNA de células mononucleares do sangue periférico de pacientes hipertensos. Além do mais, a hidroximetilação do DNA parece modificável por ingestão de sal em modelos com ratos (CHO; NORMAN, 2013).

A função específica da metilação do DNA é regular a expressão de genes relacionados à hipertensão arterial, descritos por hidroxisteróide, desidrogenase 2, enzima conversora da angiotensina somática, angiotensina e outros genes cruciais na hipertensão endócrina. Metilação da histona foi também observada para controlar a expressão de genes relacionados à hipertensão, como demetilase lisina-específica e canal epitelial de sódio subunidade α . RNAs não codificados incluindo vários micro RNAs influenciam genes implicados na esteroidogênese e na via renina-angiotensina-aldosterona (FRISO *et al.*, 2015).

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento do Estudo

Este trabalho é parte de um estudo analítico longitudinal, prospectivo, de dados de duas coortes brasileiras de nascimento, em Ribeirão Preto, SP (1994) e São Luís, MA (1997/1998), com seguimento dos sujeitos na idade escolar em 2005/06. Estas coortes foram concebidas para investigar a saúde perinatal e estudar os efeitos de fatores precoces nas doenças crônica não transmissíveis na vida posterior. O presente estudo utilizou os dados das pesquisas em dois momentos: ao nascimento e com 10 a 11 anos em RP e 7 a 9 anos em SL, para verificar a associação dos fatores perinatais e tipo de parto com seus níveis pressóricos.

4.2 População e Amostra em Estudo

Os locais de estudo apresentam características socioeconômicas bem diversas. A primeira coorte foi iniciada em 1994, em Ribeirão Preto (RP), situada no sudeste do país, região rica e industrializada, com população de 457.653 habitantes em 1994 e 551.312 em 2005 e Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDH-M) de 0,855 ocupando o 22º lugar no ranking nacional em 2000. São Luís (SL) é a capital do Estado do Maranhão, localizada no Nordeste do Brasil, uma das regiões mais pobres do país, com 801.895 habitantes em 1997 e 978.822 em 2005. Seu IDH-M de 0,778 em 2000 ocupava o 1112º no ranking nacional (ONU, 2007).

Em Ribeirão Preto, para a seleção da amostra do nascimento optou-se por coletar os dados referentes a todos os nascimentos vivos durante quatro meses consecutivos, o que representava 1/3 dos nascimentos do ano. Esse método foi o escolhido porque não havia sazonalidade na distribuição dos nascimentos nem das variáveis importantes para o estudo. Estimou-se a coleta de dados referentes a 3.850 crianças, levando-se em consideração os nascimentos na cidade no ano anterior. Entretanto, no ano de 1994 ocorreram 10.963 nascimentos e a amostra mínima ideal seria de 3.654 crianças. Os partos hospitalares representaram mais de 99% de todos os nascimentos neste período. Assim, do total de nascidos vivos foram excluídos posteriormente os gemelares e aqueles cujas mães não residiam na cidade de Ribeirão Preto, a amostra final totalizou 2.846 nascimentos e as perdas representaram menos de 5% dos nascimentos.

Em São Luís, a coorte foi iniciada ao nascimento, no período de março de 1997 a fevereiro de 1998. Utilizou amostragem sistemática com estratificação proporcional ao número de nascimentos em cada uma das 10 maternidades públicas e privadas da cidade. O total de 2.541 nascimentos hospitalares incluiu mulheres residentes em São Luís, nascidos vivos, natimortos e partos únicos e múltiplos (SILVA *et al.*, 2001). A amostra foi representativa dos nascimentos da cidade, uma vez que os partos hospitalares representaram 96,3% de todos os partos ocorridos. Excluindo-se partos múltiplos e natimortos, a amostra final totalizou 2.443 nascimentos e as perdas devido a recusa ou impossibilidade de localizar a mãe ocorreram em 5,8% dos casos.

Em 2004/2005, uma sub-amostra randomizada de cada coorte foi calculada para reavaliação, como descrita a seguir.

4.2.1 Ribeirão Preto

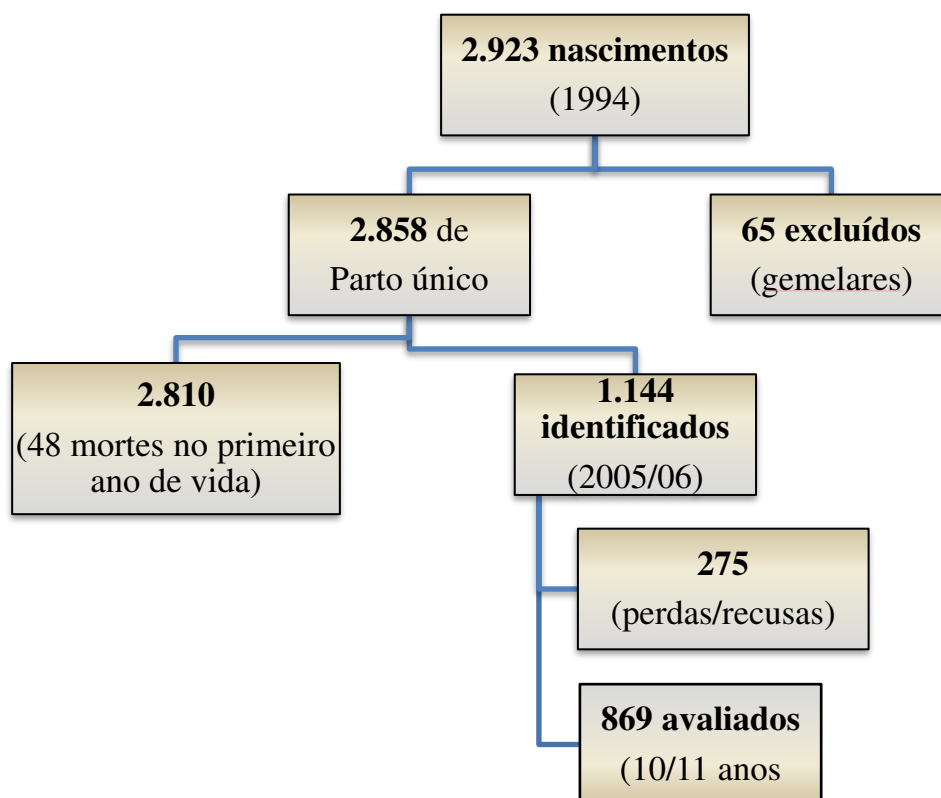
Em Ribeirão Preto, os sujeitos da pesquisa foram identificados e localizados por meio de várias listas obtidas pela equipe: listas de alunos matriculados em uma das 125 escolas de ensino fundamental existentes na cidade, obtidas cadastro geral gerenciado pela Secretaria Estadual de Educação; listas de nascidos nos hospitais do município; lista de pacientes de um cadastro eletrônico de agendamento de consultas no sistema municipal de saúde, denominado Hygia; listas de pacientes de planos privados de saúde da cidade; divulgação do estudo na mídia, com fornecimento de telefone de contato para as famílias interessadas em participar.

Uma vez localizada cada criança pertencente à coorte, foi feito contato com a família e explicados os motivos da avaliação, solicitando autorização para a realização das diversas etapas do estudo (entrevista, avaliação clínica, avaliação da função pulmonar, avaliação cognitiva, afetiva e comportamental). Foram estruturadas e treinadas as equipes responsáveis pela identificação, localização e contato com as famílias das crianças. A equipe de campo iniciou o atendimento indo às escolas onde as crianças estudavam. Este foi o local escolhido, devido à maior sensibilização para os pais participarem, à maior facilidade de deslocamento para os pais (já que deveriam morar perto da escola ou ter que levar/buscar as crianças) e, ao fato de ser possível reunir um grupo grande de crianças a serem avaliadas.

Com o início do período de férias escolares, o atendimento foi então deslocado para a Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto. Em casos onde fosse necessário o atendimento em outro local (crianças que estudam na APAE ou em outras escolas especiais), era feito o

deslocamento da equipe. Essa mudança de local também viabilizou o atendimento de crianças que estudavam nas escolas particulares. Houve uma adesão importante por parte dos pais, o que facilitou até mesmo o diálogo com a direção destas escolas.

Figura 4 - Fluxograma Amostral 1: Número de crianças avaliadas ao nascimento e idade escolar na coorte de Ribeirão Preto, SP, 1994/2005-06.



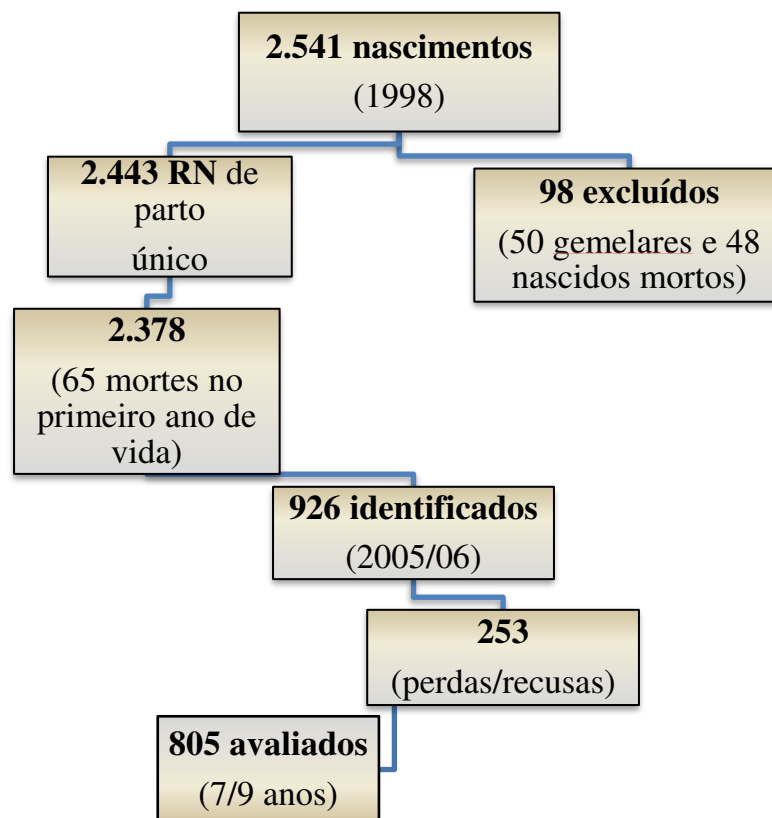
Fonte: Coorte de Ribeirão Preto, SP, 1994/2005-06.

4.2.2 São Luís

Em São Luís uma equipe de pesquisadores foi às escolas com o objetivo de obter uma listagem de todas as crianças que estavam frequentando a 1ª e 2ª séries do ensino fundamental. Essa listagem deveria conter o nome da criança, sexo, data do nascimento, nome da mãe e endereço para comparar com a listagem da coorte de 1997, identificando assim, a escola onde as crianças da pesquisa estavam estudando. Com a dificuldade de identificar as crianças que faziam parte da coorte a partir das listagens fornecidas pelas escolas, também se obteve a listagem de alunos que estavam frequentando o pré-escolar, suspeitando de atraso nos estudos.

Outra estratégia para identificar as crianças da coorte, foi a visita a endereços residenciais fornecidos no período do nascimento da criança, porém poucas mães foram encontradas. De posse das listagens, foi feita a identificação de todas as crianças que tinham participado do estudo ao nascer (no período de março de 1997 a fevereiro de 1998) comparando o *sexo, a data do nascimento e o nome da mãe* das crianças. Após essa identificação, foram enviadas as cartas para os pais e/ou responsáveis convidando-os para entrar em contato e agendar o melhor dia e hora para comparecerem ao Hospital Universitário – Unidade Materno Infantil com as suas respectivas crianças e participarem da pesquisa (CARDOSO *et al.*, 2007; GOLDANI *et al.*, 2013).

Figura 5 - Fluxograma Amostral 2: Número de crianças avaliadas ao nascimento e idade escolar na coorte de São Luís, MA, 1998/2005-06.



Fonte: Coorte de São Luís, MA, 1998/2005-06.

4.3 Critérios de Inclusão e Não Inclusão

Em Ribeirão Preto, após a não inclusão de nascimentos múltiplos, natimortos e mortos no primeiro ano de vida, 1144 crianças eram elegíveis para o seguimento (follow-up). Foi feito

o seguimento de 869 crianças da coorte original de nascimento sendo que a taxa de seguimento foi de 76% (Figura 5). Em São Luís, após a não inclusão de nascimentos múltiplos, natimortos e mortos no primeiro ano de vida, 926 crianças eram elegíveis para o seguimento. Foi feito o seguimento de 805 crianças da coorte original, representando uma taxa de seguimento de 86,9% (Figura 6).

4.4 Procedimento de Coleta de Dados

Os instrumentos de coleta de dados desta pesquisa são: Questionário do Nascimento e Questionário de Seguimento

a) Questionário do Nascimento

É um questionário padronizado, utilizado pelo projeto Saúde Perinatal, sendo composto por seis blocos (I - VI). Deste questionário, foram utilizados os dados dos blocos III – idade da mãe; V – dados do parto, como tipo de parto e categoria do local de parto e VI- dados do nascimento tais como sexo, idade gestacional e peso ao nascer (Apêndice A).

b) Questionário de Seguimento

Questionário padronizado que foi utilizado nos dois Estudos de Coorte de Nascidos Vivos de 1994 Ribeirão Preto e de 1997/98 em São Luís, sendo composto de doze blocos (A – L), dos quais utilizamos dados dos blocos A- cor da criança; C- renda familiar; D- escolaridade materna; F- tempo de amamentação e K- pressão arterial sistólica e IMC da criança (Apêndice B).

4.5 Variáveis Estudadas

4.5.1 Variável resposta

Para este recorte, a variável resposta foi representada pela pressão arterial sistólica (PAS). A pressão arterial foi aferida em duas ocasiões, no início e no fim da entrevista, utilizando um esfigmomanômetro digital com manguito apropriado e calculada a média das duas mensurações. Foi utilizada a média da pressão arterial sistólica na análise por ser melhor preditor de resultados posteriores que a pressão diastólica, ter medidas mais acuradas nos aparelhos digitais (BELFORT *et al.*, 2007), além de ter maior significado clínico na infância (CHEN; WANG, 2008).

4.5.2 Variáveis independentes

Como variáveis independentes: variáveis perinatais, variáveis socioeconômicas e demográficas e outras variáveis.

a) Variáveis perinatais, extraídas do questionário do nascimento, que foram utilizadas:

- Tipo de parto: classificados em vaginal ou cesáreo, conforme a via de nascimento;

- Peso ao nascer: para estas análises trabalhamos com cinco grupos: Muito baixo peso (< 1500g), Baixo peso (1500g a 2499g), Peso insuficiente (2500g a 2999g), Peso adequado (3000g a 3999g) e Macrossômico (> 4000g);

- Idade Gestacional: classificados em: A termo (≥ 37 semanas) e Pré-termo (<37 semanas)

b) As variáveis socioeconômicas e demográficas que foram utilizadas:

- Sexo da criança: masculino e feminino;

- Cor da criança (referida pelo responsável): branca e não branca;

- Idade materna: 10-19 anos, 20 a 34 anos e ≥ 35 anos,

- Escolaridade materna: 1 a 4 anos; 5 a 8 anos; 9 a 11 anos; 12 ou mais anos;

- Renda familiar: classificada neste trabalho em quatro grupos: menor que um salário mínimo vigente na época (260 reais em 2004); de um a menos que quatro salários mínimos; de quatro a menos que dez salários mínimos e maior ou igual a dez salários mínimos;

- Categoria do local do parto: Público/Filantrópico ou Privado/Conveniado.

c) Outras variáveis

- Tempo de amamentação: nunca ou menos de um mês; de um mês até seis meses; seis meses ou mais

- IMC da criança: utilizada na análise como variável contínua.

No primeiro artigo todas variáveis categóricas foram tratadas como binárias, assim classificadas:

- Tipo de parto (vaginal ou cesáreo)
- Idade gestacional (< 37 semanas e ≥ 37 semanas)
- Peso ao nascer (< 2.500g e ≥ 2.500 g)
- Sexo da criança (masculino e feminino)
- Cor da pele (branca ou não branca)

- Renda familiar (< 2 SM vigentes na época e ≥ 2 SM)
- Escolaridade materna (0 a 8 anos de estudo e > 8 anos de estudo)
- Categoria do local do parto (público ou privado)

4.6 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada no *Software Stata* 14.0.

No primeiro artigo as variáveis exposição foram: tipo de parto, peso ao nascer e idade gestacional. A variável desfecho foi a média da PAS.

Foram apresentadas frequências absolutas e relativas e teste qui-quadrado, com nível de significância de 5%, para verificar diferenças de resultados entre as duas cidades. A média da PAS foi utilizada para análise como variável contínua, sem categorização. Após teste de normalidade e homogeneidade dos dados, foi aplicado o teste *T-Student* para amostras independentes para testar a hipótese de que a média da pressão arterial sistólica (PAS) dos escolares diferia quanto ao peso ao nascer, idade gestacional, sexo e tipo de parto.

Utilizou-se um modelo de regressão linear múltipla para analisar se havia associação entre fatores perinatais e os níveis da PAS. Depois, aplicou-se um modelo ajustado utilizando todas as variáveis socioeconômicas que apresentaram significância de 10% em algum ou ambos os estratos (cor de pele, renda familiar e local do parto), e por último um modelo usando somente a variável socioeconômica, que mostrou significância na análise bivariada em ambas as cidades (categoria do local do parto), com nível de significância de 5%.

No segundo artigo, a variável resposta pressão arterial sistólica (PAS) foi tratada como variável contínua e as outras como categóricas. Foi aplicado o teste *T-Student* para amostras independentes para verificar associação entre as variáveis e a PAS dos escolares, quando a variável era binária, e para comparações múltiplas aplicou-se o ANOVA. Para analisar relação de causalidade, desenvolveu-se um modelo teórico definido por meio de Gráficos Acíclicos Direcionados - DAG, para avaliar as influências do tipo de parto sobre os valores da pressão arterial sistólica em escolares, usando como variáveis confundidoras o sexo, a renda familiar, o peso ao nascer e o tempo de amamentação. A partir do DAG foram apontadas variáveis a serem utilizadas no ajuste e foi aplicado o método de Inferência Causal com estimação por ponderação pelo inverso da probabilidade de seleção após ajuste por regressão.

Inicialmente apresentou-se uma análise descritiva por meio das frequências absolutas e relativas. Foram utilizadas as médias das pressões arteriais sistólicas (PAS) como variáveis

contínuas para testar a hipótese de que a média da pressão arterial dos escolares diferia quanto ao tipo de parto e com as outras variáveis confundidoras (sexo, peso ao nascer, idade gestacional, renda familiar e tempo de amamentação). Testada normalidade e homogeneidade dos dados, foi aplicado o teste T-Student para amostras independentes para verificar associação entre as variáveis e a PAS dos escolares, quando a variável era binária, e para comparações múltiplas aplicou-se o ANOVA. Foi criado então um modelo de regressão linear múltipla com a variável resposta e as variáveis independentes que mostraram alguma significância no primeiro teste.

4.7 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 lido e assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Na idade escolar, em ambas as cidades a autorização para participar do estudo foi obtida após os pais ou responsáveis pelas crianças serem informados das razões e procedimentos metodológicos do estudo e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexos 1). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP (Nº 28/2004 e Nº 10073/2009) e Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário/UFMA (Nº 3104-476/2005) (Anexo 2).

5 RESULTADOS

5.1 Artigo 1

**FATORES PERINATAIS INFLUENCIAM OS NÍVEIS DE PRESSÃO ARTERIAL
DE ESCOLARES? CONTRIBUIÇÃO DE DUAS COORTES BRASILEIRAS**

Does perinatal factors exert influence on the level of blood pressure of schoolchild?

Reseach in two Brazilian cohorts

(A ser submetido aos Cadernos de Saúde Pública)

5.2 Artigo 2

**NASCER POR CESARIANA EXERCE INFLUÊNCIA NOS NÍVEIS DE
PRESSÃO ARTERIAL DE ESCOLARES? CONTRIBUIÇÃO DE UMA COORTE
BRASILEIRA**

**Does birth by cesarean delivery exert influence on the level blood pressure of
schoolchildren? Contribution of a Brazilian cohort**

5.1 Artigo 1

FATORES PERINATAIS INFLUENCIAM OS NÍVEIS DE PRESSÃO ARTERIAL DE ESCOLARES? CONTRIBUIÇÃO DE DUAS COORTES BRASILEIRAS

Does perinatal factors exert influence on the level of blood pressure of schoolchild?

Reseach in two Brazilian cohorts

Graciete Helena Nascimento dos Santos¹

Vanda Maria Ferreira Simões²

Graciete Helena Nascimento dos Santos

Vanda Maria Ferreira Simões

Marco Antonio Barbieri

Endereços para correspondência

Universidade Federal do Maranhão. Departamento de Saúde Pública. Rua Barão de Itapary, 155 – Centro. CEP: 65020-070. São Luís – MA. Brasil.

SANTOS, GHN – gracietehelenans@yahoo.com.br

SIMÕES, VMF – vandamfsimoes@gmail.com

¹ Médica. Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva. Departamento de Saúde Pública – UFMA, Orientanda.

² Professora do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva. Departamento de Saúde Pública – UFMA, Orientadora.

RESUMO

Alterações nos períodos gestacional e neonatal podem influenciar a pressão arterial na vida adulta. Entretanto ainda se desconhece se haveria efeito na pressão arterial na infância. O objetivo deste trabalho foi avaliar a associação dos fatores perinatais, nos níveis de pressão arterial de escolares. Foram avaliados dados de duas coortes de nascimento, em duas cidades brasileiras. No baseline perinatal participaram 2.858 binômios mães-bebês em Ribeirão Preto (RP) em 1994 e em São Luís (SL) foram 2.443 mães-bebês, em 1997/98. O seguimento na vida escolar das crianças foi feito no ano de 2005, sendo acompanhadas 869 crianças (10/11 anos) em RP e 805 (7/9 anos) em SL. As variáveis coletadas no questionário perinatal foram: sexo, local de parto, tipo de parto, idade gestacional e peso ao nascer. No seguimento foram coletadas as seguintes variáveis: renda familiar, escolaridade materna, medidas antropométricas e duas medidas de pressão arterial da criança. Um modelo exploratório das variáveis de período perinatal foi analisado em associação com o desfecho, a pressão arterial sistólica (PAS). Foi feita a análise de regressão linear múltipla dos fatores perinatais nos níveis da PAS (variável contínua); ajustados para variáveis sociodemográficas e medidas antropométricas. Nas análises brutas, em RP as médias de PAS foram mais elevadas nos nascidos por parto cesáreo, com PAS de 2,83 (IC 95%=1,18; 4,48); em SL houve aumento de 1,79 mmHg nos nascidos pré-termo (IC95%= -0,32; 3,91), porém sem significância estatística. Após ajustes, em RP observou-se nos nascidos por parto cesáreo um aumento das médias de PAS em 2,69 mmHg (IC95%=0,86; 4,53) e em SL entre os nascidos pré-termo um aumento de 2,51 mmHg (IC95%= 0,81; 4,23). Adicionando-se o índice de massa corpórea (IMC) no ajuste, em RP também o baixo peso ao nascer adquiriu significância estatística, com coeficiente de 3,7 (IC 95%=0,78; 6,62). Em SL permaneceu a associação somente com o nascimento pré-termo. Em RP houve uma associação positiva entre o parto cesáreo e maiores níveis de PAS nos escolares, em SL foi a menor idade gestacional que se associou ao desfecho, sugerindo que fatores perinatais teriam influência nos níveis de pressão arterial em fases mais precoces do ciclo vital.

Palavras-chave: Fatores perinatais; Pressão arterial; Escolares; Cesariana; Peso ao nascer; Idade gestacional

ABSTRACT

Changes in gestational and neonatal periods may influence the blood pressure in adult life. However it is still unknown whether effect on blood pressure in childhood. The aim of this work was to assess the association of perinatal factors in blood pressure levels of schoolchildren. It was assessed the data of two cohort studies related to born ships in two Brazilian cities. In the perinatal baseline, 2,858 mothers-babies binomials participated at Ribeirão Preto city (RP) in 1994 and in São Luiz city (SL) 2,443 mothers and their children were registered in 1997/98. The follow-up in children during their school lives was done in the year of 2005; when 869 children (by the age of 10/11 years) were followed in RP and 805 (by the age of 7/9 years) in SL. The variables had gathered in the perinatal questionnaire were the following: sex, birthplace, mode of delivery, gestational age and birth weight. At the follow-up, further variables had collected: family income, maternal schooling, anthropometric measurements of the child and two measures of the child's blood pressure. An exploratory model using the perinatal period variables was analyzed in association with the outcome, systolic blood pressure (SBP). It had done a multiple linear regression analysis of perinatal factors on the SBP levels (continuous variable); it was adjusted to the sociodemographic variables and anthropometric measurements of children. At the crude analyzes; in RP the SBP averages were higher in those born by cesarean delivery with SBP of 2.83 (95% CI = 1.18, 4.48); in SL, there was an increase of 1.79 mmHg in preterm infants (95% CI = -0.32, 3.91), but without statistical significance. After adjustments; in RP, an increase in SBP averages of 2.69 mmHg (95% CI = 0.86; 4.53) was observed in those born by cesarean delivery and in SL among preterm infants an increased of 2.51 mmHg (95% CI = 0.81, 4.23). Adding the body mass index (BMI) in the adjustment, in RP the low birth weight also acquired statistical significance, with a coefficient of 3.7 (95% CI= 0,78, 6,62). In SL, the association remained only with preterm birth. In RP there was a positive association between cesarean delivery and higher levels of SBP in schoolchildren, in SL it was the lower gestational age that was associated with the outcome, suggesting that perinatal factors would have an influence on blood pressure levels at earlier stages of the life cycle.

Keywords: Perinatal factors; Blood pressure; Schoolchildren; Caesarean; Weight at birth; Gestational age

INTRODUÇÃO

Evidências epidemiológicas sugerem que condições intrauterinas influenciam a suscetibilidade para hipertensão, síndrome metabólica, diabetes e doenças cardiovasculares na vida posterior¹⁻⁴.

A hipótese que o ambiente intrauterino tem impacto sobre a saúde na vida posterior levantada por Barker em 1998, ganhou larga aceitação e significativo suporte de estudos epidemiológicos e experimentais^{5,6}. Pode-se afirmar que fatores presentes na vida pré-natal geram alterações metabólicas persistentes, predispondo a doença da vida adulta⁷.

O processo pelo qual o ambiente intrauterino modifica o fenótipo do neonato, alterando sua suscetibilidade a doenças, tem sido chamado “programação”².

Clássicos estudos epidemiológicos, baseados na programação, observaram associação entre baixo peso ao nascer (devido a restrição do crescimento intrauterino ou ao parto pré-temo) com síndrome metabólica, diabetes tipo II e doenças cardiovasculares^{5,8}.

Há fortes indícios de que a hipertensão arterial sistêmica do adulto, com toda sua contribuição para a carga global de doenças, se inicia na infância e pode ser programada por exposições que acontecem durante a gestação⁹. Vários fatores pré-natais tem sido estudados com relação a possível associação com síndrome metabólica e doença cardiovascular, sobretudo o baixo peso ao nascer e a prematuridade^{3,10,11}.

Alguns estudos em crianças, adolescentes e adultos, relatam que o baixo peso ao nascer está relacionado com o aumento de 2mmHg na pressão sanguínea¹². A mais óbvia explicação é a alteração no tamanho dos órgãos, por exemplo, a quantidade de néfrons ou elastina na parede dos vasos sanguíneos os quais são menores naqueles indivíduos pequenos no nascimento, um déficit que se acredita persistir até a vida adulta e que pode ter substancial impacto na regulação da pressão sanguínea^{2,13}.

A idade gestacional ao nascer é outro fator que pode influenciar a reatividade cardiovascular ao stress³. Comparados com nascidos a termo, os pré-termos tem PA mais alta na adolescência e idade adulta¹⁴.

A programação precoce, secundária a aumento da velocidade inicial de ganho de peso, estresse intrauterino e lesão cerebral neonatal pode contribuir para o risco de aumento da pressão arterial de adolescentes com nascimento pré-termo¹⁵.

Nos últimos anos, o processo do parto vem recebendo mais atenção como momento crítico de programação, graças a estudos que demonstram que bebês nascidos por parto cesáreo tem fisiologia e resposta pós-natal alteradas imediatamente após o nascimento, quando comparados com aqueles nascidos por parto vaginal⁶.

Acumulam-se evidências que diferenças na fisiologia entre crianças nascidas por cesáreas eletivas daquelas nascidas por parto vaginal, com redução da diversidade da microbiota intestinal, sobretudo com retardo da colonização por bifidobactérias e bacteroidetes. Estas alterações persistem durante os primeiros dois anos de vida, com menores níveis de citocinas associadas a células Th1 nos nascidos por cesárea, o que pode levar a doenças na vida posterior^{6,16}.

Dois grandes estudos de metanálise publicados recentemente associaram parto cesáreo com suscetibilidade aumentada para diabetes tipo II e asma. Isto evidencia que tais respostas estão associadas com efeitos a longo prazo do parto operatório^{6,17,18}.

No Brasil, em estudos de coorte, o parto cesáreo foi consistentemente associado a maior índice de massa corpórea (IMC) na idade adulta¹⁹, como também em escolares²⁰ e maior risco de adiposidade central e periférica em adultos jovens²¹. Em uma coorte do sul do Brasil, no qual foi avaliado o potencial efeito do parto cesáreo sobre fatores de risco cardiovascular em jovens de 23 anos verificou-se associação fraca, mas estatisticamente significativa, entre o parto cesáreo e os níveis de pressão arterial²².

Numerosos estudos têm demonstrado que o peso mais baixo ao nascer é associado com PA mais alta em crianças e adultos¹², porém ainda não há relatos consistentes com relação ao nascimento pré-termo e ao parto cesáreo.

Assim, o objetivo deste artigo foi verificar se fatores perinatais como tipo de parto, idade gestacional e peso ao nascer, podem influenciar nos níveis de pressão arterial entre crianças escolares em duas cidades brasileiras cultural e socioeconomicamente distintas.

MÉTODOS

Este trabalho é parte de dois estudos de coortes de nascimento realizados em Ribeirão Preto, SP (1994) e São Luís, MA (1997/1998), que visou, entre outros objetivos, avaliar a associação das variáveis ao nascer com o desenvolvimento físico no seguimento dessas crianças na idade escolar em 2005/06²³. O presente estudo observou os sujeitos das pesquisas em dois momentos: ao nascimento e com 10/11 anos em RP e com 7/9 anos em SL para verificar a associação entre fatores perinatais e os níveis pressóricos.

Os locais de estudo apresentam características socioeconômicas bem diversas. Ribeirão Preto (RP), situada no sudeste do país, uma região rica e industrializada, tinha população de 457.653 habitantes em 1994 e 551.312 em 2005 e Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDH-M) de 0,855 ocupando o 22º lugar no ranking nacional em 2000. São Luís (SL) é a capital do Estado do Maranhão, localizada no Nordeste do Brasil, uma das regiões mais pobres do país, contabilizava 801.895 habitantes em 1997 e 978.822 em 2005. Seu IDH-M de 0,778 em 2000 ocupava o 1112º no ranking nacional²⁴.

Em Ribeirão Preto, para a seleção da amostra do nascimento considerou-se todos os partos durante quatro meses consecutivos, o que representava 1/3 dos nascimentos do ano. Esse método foi o escolhido porque não havia sazonalidade na distribuição dos nascimentos nem das variáveis importantes para o estudo. Estimou-se o número amostral de 3.850 crianças, levando-se em consideração os nascimentos na cidade no ano anterior.

Os partos hospitalares representaram mais de 99% de todos os nascimentos neste período. Assim, do total de nascidos vivos foram excluídos posteriormente os gemelares e aqueles cujas mães não residiam na cidade de Ribeirão Preto, a amostra final totalizou 2.923 nascimentos. As perdas representaram menos de 5%.

Em São Luís, foram coletados dados referentes a todos os partos no período de março de 1997 a fevereiro de 1998. Utilizou-se amostragem sistemática com estratificação proporcional de acordo com o número de nascimentos em cada maternidade, nas 10 maternidades públicas e privadas da cidade, com mais de 100 partos/ano.

O total de 2.541 nascimentos em ambiente hospitalar incluiu mulheres residentes em São Luís, nascidos vivos, natimortos e partos únicos e múltiplos²⁵. Os partos hospitalares representaram 96,3% de todos os partos ocorridos na cidade no período. Excluindo-se partos múltiplos e natimortos, a amostra final totalizou 2.443 nascimentos. As perdas devido a recusa ou impossibilidade de localizar a mãe ocorreram em 5,8% dos casos.

Em Ribeirão Preto, após exclusão de nascimentos múltiplos, natimortos e mortos no primeiro ano de vida, 1144 crianças eram elegíveis para o seguimento. Foi feito o seguimento de 869 crianças da coorte original de nascimento. Em São Luís, após exclusão de nascimentos múltiplos, natimortos e mortos no primeiro ano de vida, 926 crianças eram elegíveis para o seguimento. Foi feito o seguimento de 805 crianças da coorte original.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão. Todos os pais ou

responsáveis pelas crianças foram informados dos objetivos e procedimentos metodológicos do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

As variáveis coletadas no questionário perinatal foram: sexo, local de parto, tipo de parto, idade gestacional e peso ao nascer. No seguimento foram coletadas as seguintes variáveis: renda familiar, escolaridade materna, medidas antropométricas e duas medidas de pressão arterial da criança.

Como variável desfecho utilizou-se:

- Pressão Arterial: a pressão arterial foi aferida em duas ocasiões, no início e no fim da entrevista, utilizando um esfigmomanômetro digital com manguito apropriado. Foram anotadas as pressões arteriais sistólicas (PAS), diastólicas (PAD) em milímetros de mercúrio (mmHg). Calculadas as médias dos valores anotados, somente a média da PAS foi utilizada porque o curso da pressão arterial sistólica da infância para a idade adulta é mais pronunciado do que a pressão arterial diastólica²⁶.

Como variáveis de exposição foram utilizados:

- Tipo de parto (vaginal ou cesáreo)
- Idade gestacional (< 37 semanas e ≥ 37 semanas)
- Peso ao nascer ($< 2.500\text{g}$ e $\geq 2.500\text{g}$)

Para analisar possível associação das variáveis expositoras com o desfecho, utilizamos para ajustes:

- Sexo da criança (masculino e feminino)
- Cor da pele (brancas ou não brancas)
- Índice de Massa Corpórea (IMC) do escolar, calculado dividindo-se o peso (em quilogramas) pela altura (em metros) ao quadrado.
- Renda familiar (< 2 salários mínimos vigentes na época em reais e ≥ 2 salários mínimos)
- Escolaridade materna (0 a 8 anos de estudo e > 8 anos de estudo).
- Categoria do local do parto (público/filantropico ou privado/conveniado)

Análise Estatística

Foram apresentadas frequências absolutas e relativas e teste qui-quadrado, com nível de significância de 5%, para verificar diferenças nas variáveis entre as duas cidades. A média da PAS foi usada para análise como variável contínua. Após teste de normalidade e

homogeneidade dos dados, foi aplicado o teste *t-Student* para amostras independentes para testar a hipótese de que a média da pressão arterial sistólica (PAS) dos escolares associava-se com peso ao nascer, idade gestacional e tipo de parto. Para analisar correlação entre as variáveis contínuas, a PAS e o IMC dos escolares, foi calculado coeficiente de correlação de Pearson.

Utilizou-se um modelo de regressão linear para analisar a associação entre cada fator perinatal e os níveis da PAS. Depois, aplicou-se modelo de regressão linear múltipla para cada fator perinatal com a PAS, ajustado pelas variáveis sociodemográficas, sexo e categoria do local do parto, que apresentaram significância de 5% em ambos os estratos. Num outro modelo acrescentamos IMC do escolar pela presença de correlação entre esta variável e a PAS.

RESULTADOS

Em RP, predominaram crianças de cor branca (56,1%), com renda familiar maior que dois salários mínimos (78,8%), nascidas de parto cesáreo (57,3%), a maioria em hospital público (66,9%); enquanto em SL predominaram as não brancas (76,7%), com renda familiar menor que dois salários mínimos (69,7%), nascidas de parto vaginal (68,3%) e a quase totalidade em hospital público (94%) (Tabela 1).

Em RP 57,3% das crianças nasceram por parto cesáreo, enquanto que em SL a taxa de cesárea foi de 32,7%. RP apresentou taxas maiores de nascidos pré-termo que SL (28,1% versus 23,7%), e de baixo peso (27,5% versus 24,8%) (Tabela 1).

Em RP, a média de PAS foi maior nas crianças que nasceram por parto cesáreo, em relação as que nasceram de parto vaginal, com média 2,83 mmHg mais alta da PAS, bem como na variável sexo, na qual encontrou-se média mais alta (2,71mmHg) no sexo masculino em relação ao sexo feminino (Tabela 2).

Com relação às características socioeconômicas do estudo, houve associação com renda familiar, com escolares com renda familiar igual ou maior a dois salários mínimos apresentando médias mais altas de PAS (3,75 mmHg) e na categoria do local de parto, observou-se que quem nasceu em hospital conveniado ou particular apresentou média 1,86 mmHg mais alta com relação a quem nasceu em hospital público (Tabela 2).

Em SL, a média da pressão arterial foi maior nas crianças nascidas pré-termo, com média de PAS 2,72 mmHg mais alta que nos nascidos a termo e 1,62 mmHg maior no sexo masculino que no feminino. Também houve diferença na média com relação ao peso ao nascer, com PAS com níveis 2,58 mmHg mais altos entre as crianças que nasceram de baixo peso em

comparação às que nasceram de peso adequado, significância que desapareceu quando foram excluídos os nascidos pré-termo dos nascidos com baixo peso. Peso corrigido para a idade gestacional.

Com relação às características socioeconômicas em SL, houve associação somente com a categoria do local de parto, cujas crianças que nasceram em hospital conveniado ou particular apresentaram média de PAS 3,67 mmHg mais alta que aquelas que nasceram em hospital público (Tabela 2).

Foi calculado coeficiente de correlação de Pearson entre as variáveis contínuas PAS e IMC dos escolares. Em RP o coeficiente foi 0,41 (moderada) e em SL foi 0,23 (fraca).

Na análise de regressão linear não ajustada em RP, houve associação da PAS com tipo de parto, com aumento da média de PAS 2,83 mmHg (IC95%= 1,18; 4,48) para parto cesáreo. Realizando análise ajustada de cada fator perinatal pelas variáveis sociodemográficas (sexo e categoria do local de parto), o fator significativo também foi tipo de parto, com média da PAS de 2,69 (IC 95%= 0,86; 4,53) mais alta se o parto fosse cesáreo (Tabela 3). Acrescentando-se o IMC do escolar no ajuste, também o baixo peso ao nascer adquiriu significância estatística com coeficiente 3,7 (IC 95%=0,78; 6,62) (Tabela 4).

Em SL a associação foi com a variável idade gestacional, quando ajustada por sexo e categoria do local de parto, com aumento de 2,52 (IC95%= 0,81; 4,23) da PAS nos escolares que nasceram pré-termo (Tabela 3), associação que persistiu quando acrescentamos o IMC do escolar no ajuste (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Este foi um estudo de coorte em duas cidades bem distintas socioeconomicamente, com crianças de 10 a 11 anos em RP e de 7 a 9 anos em SL. Foi observada associação do tipo de parto com níveis maiores de PAS em RP e da idade gestacional com PAS em SL. Como ponto forte do estudo aponta-se ser de base populacional, longitudinal e prospectivo, reduzindo o viés de informação, além de estudar os níveis de PAS em uma faixa etária mais precoce. Como fragilidade, sendo observacional carece de randomização e tem muitos potenciais confundidores na análise. Teve também a lacuna de não investigar a indicação das cesarianas, o que traz prejuízo à identificação de cesarianas realizadas em trabalho de parto daquelas realizadas eletivamente, fora de trabalho de parto.

Nas duas cidades houve diferença significativa nas médias de pressão arterial em relação ao sexo da criança, apresentando médias mais altas no sexo masculino. Não há controvérsia neste ponto sendo bem estabelecido em humanos que a pressão sanguínea é mais alta em homens que em mulheres e que esta diferença se origina na adolescência, e persiste na idade adulta²⁶.

Há diferença comprovada na incidência, severidade e progressão de doença cardiovasculares entre os gêneros, o tem sido observado em estudos de programação fetal em modelos animais de programação fetal, sugerindo que hormônios sexuais modulam atividade de sistemas regulatórios de PA^{27,28}. Convém ressaltar que a mostra de São Luís foi coletada antes mesmo da entrada na adolescência, quando a diferença hormonal se acentua.

A renda familiar também esteve positivamente associada ao parto cesáreo, demonstrando forte evidência da desigualdade no acesso ao parto cesáreo, com paradoxal excesso de intervenções em mulheres de mais baixo risco²⁹. Em RP, cidade com IDH e renda mais altos, predominaram os partos operatórios, mais de 50%, cifra elevada que confirma o paradoxo do atendimento obstétrico no Brasil e no mundo, onde a mulher com melhor renda e com mais acesso a atendimento adequado e que, portanto, deveria ter menor risco obstétrico, é a que mais se submete eletivamente a parto cesáreo^{29,30}.

No Brasil os indivíduos com maior renda são os que fazem seguros de saúde e utilizam hospitais conveniados, e nestes há uma comodidade maior em indicar o parto por cesárea eletiva, orçando em 80% o parto cesáreo nestes locais³¹. Neste estudo não foi diferente, os partos cesáreos que ocorreram em clínicas privadas ou conveniadas em RP foram 83,2% contra 43,4% em hospitais públicos, o que ainda é uma cifra bastante alta. Em SL tal impacto provavelmente não ocorreu porque, apesar do percentual elevado de partos cesáreos nas clínicas particulares (86%), só 6% do total de partos aconteceu nestes estabelecimentos.

Com relação aos fatores perinatais, foco principal do nosso trabalho, na análise ajustada houve associação com parto cesáreo e baixo peso ao nascer em Ribeirão Preto e com nascimento pré-termo em São Luís.

Os escolares nascidos por parto cesáreo e de baixo peso em RP tiveram médias aproximadamente três milímetros de mercúrio mais altas que os nascidos por parto vaginal e de peso adequado. Com relação a estas associações, revisão sistemática corroborou o fato que o peso ao nascer está inversamente correlacionado à pressão arterial¹². O nascimento por parto cesáreo influenciando a pressão é enfoque mais recente um estudo de coorte brasileiro também encontrou também efeito positivo entre PAS e parto cesáreo, porém com efeito mais discreto²².

No parto cesáreo há perda de contato com a flora bacteriana materna, com conseqüente diferença na colonização da microbiota intestinal fetal e alterações metabólicas e imunológicas daí decorrentes³. Não há dados da indicação do parto cesáreo, mas pode-se supor que as cesáreas em SL tenham sido indicadas já com a paciente em trabalho de parto e por isso não foi observado tal efeito. Além disso, nota-se que a reavaliação das crianças de SL foi realizada em idade mais precoce, de 7 a 9 anos.

A associação entre os fatores perinatais e alteração da pressão arterial poderia ser explicada pelos mesmos mecanismos sintetizados por Cho e Norman ao descreverem a influência do tipo de parto sobre a maturação do sistema imune por várias vias que incluiriam: (1) variação na colonização bacteriana do trato intestinal; (2) diferentes níveis de estresse adaptativo no ambiente intrauterino e no parto; e (3) alteração epigenética da regulação da expressão dos genes³².

Uma teoria para explicar a associação da via de parto, com a pressão arterial é que crianças nascidas por parto cesáreo podem ser primariamente expostas a bactérias hospitalares e não às bactérias maternas, pela perda do contato com as floras vaginal e perineal³³. *Bacteroidetes* e *firmicutes* são bactérias anaeróbias que não crescem fora do intestino e necessitam de transmissão de hospedeiro para hospedeiro, assim, diferenças na composição da microbiota dependendo do tipo de parto indicam uma transmissão mãe-bebê durante o parto vaginal¹⁶.

A flora intestinal vem sendo largamente reconhecida como um importante fator que faz um elo entre genes, ambiente e sistema imune, tornando-se importante para o desenvolvimento do sistema imune e tolerância imunológica¹⁶. Estudos experimentais comprovam que composição específica da microbiota a qual os indivíduos são primeiramente expostos pode ser um importante meio pelo qual o ambiente precoce exerce uma última influência no fenótipo metabólico e também sugerem que a epidemia atual de síndrome metabólica e doenças imunológicas pode ser causada, pelo menos em parte, por alterações na interação hospedeiro-microbiota^{33,34}.

Diferentes métodos moleculares confirmam uma proporção reduzida de *Bifidobacterium* ou *Bacteroides* spp no trato gastrointestinal de crianças nascidas por cesariana e estas crianças apresentam menor diversidade na microbiota intestinal durante os primeiros dois anos de vida, além de menor quantidade e diversidade de bacteroidetes e firmicutes. O sistema imune sofre o maior desenvolvimento durante a infância e este desenvolvimento está altamente relacionado aos micróbios que colonizam o trato gastrointestinal¹⁶.

O estresse adverso pré e perinatal também podem alterar permanentemente respostas neuroendócrinas e comportamentais³². Um Mecanismo recentemente aventado para tais respostas adaptativas, a regulação epigenética, onde a precoce expressão de um gene pode ser modificada em resposta a exposição ambiental, sem contudo, alterar a sequência do DNA³⁵. O mecanismo de controle epigenético melhor estudado é a metilação do DNA, quem tem demonstrado desempenhar papel crucial durante o desenvolvimento fetal e ser fator determinante na saúde ou doença do conceito na vida posterior³⁶. Outros mecanismos estudados são as modificações da histonas (acetilação e descetilação) e micro-RNAs³⁵.

Outro fator que poderia explicar tal diferença seria a ingestão calórica diferente das crianças nas duas cidades, lembrando que o estudo foi realizado em 2005 em um período em que não era tão enfatizada a necessidade de alimentação balanceada, e as crianças em famílias de maior renda consumiam lanches industrializados mais ricos em calorias e sódio, visto que somente neste ano de 2005 o MS lançou o Guia Alimentar para a População Brasileira: promovendo a alimentação saudável, inspirada em iniciativa da OMS de 2003^{37,38}. O presente estudo tem a fragilidade de não conter dados sobre a alimentação dos escolares na época.

Reforçando tal hipótese, estudo de 2011 de coorte em RP, verificou que a taxa de obesidade em adultos nascidos por parto cesáreo foi 15,2% enquanto naqueles por parto vaginal foi de 10,4% e, em estudo mais recente, houve aumento do Índice de Massa Corpórea (IMC) em escolares nascidos por partos cesáreos nas mesmas coortes do presente estudo^{19,20}.

No ajuste pelo IMC dos escolares o peso ao nascer assumiu significância estatística e o baixo peso também vem sido bem estudado em associação com a PA, seja pelo *catchup* no crescimento ou na redução de órgãos importantes na regulação da PA, como os rins². O ambiente adverso intrauterino, com fornecimento inadequado de nutrientes e hipóxia, levaria a modificações epigenéticas que definem e regulam respostas vasculares, sobretudo programando uma disfunção endotelial³⁹. Na coorte de São Luís houve também associação positiva entre os níveis de PAS e o fato de ter nascido pré-termo, corroborando os achados de revisão sistemática de 2012¹⁰. Os mecanismos ligando a prematuridade com pressão arterial mais alta na vida posterior podem envolver ambos, fatores pré-natais e pós-natais, e o risco de hipertensão pode ser influenciado através do processo de programação, que envolve adaptações de longa duração a um ambiente intrauterino adverso durante um período crítico de desenvolvimento⁵.

Este ambiente adverso, por si só, pode propiciar o parto pré-termo e dificultar o processo adaptativo neonatal, levando a internações em unidades de terapia intensiva que retardam o contato com a mãe e alterando sua nutrição precoce¹⁰.

Desta maneira, a relação da idade gestacional com a PAS posterior também poderia ter relação com colonização inadequada da flora intestinal por múltiplas razões entre elas a perda do contato com a mãe nos primeiros dias de vida, o prejuízo à lactação e o uso de antibióticos pré e pós-parto, de uso frequente nas UTIs⁴⁰.

Vários estudos apontam que o nascimento pré-termo, sobretudo o muito pré-termo, pode ser um fator perinatal independente maior para elevação da PA do que a restrição de crescimento intrauterino, porque afeta o sistema vascular funcional e estruturalmente, bem como a resposta a stress, fato corroborado por pesquisa com adolescentes que nasceram muito pré-termo que, quando confrontados a situações de stress moderado, tiveram aumento de PA e persistência de níveis pressóricos alterados por mais tempo do que os que nasceram a termo⁴¹. Além disto, os nascidos pré-termo apresentam rápido crescimento de catch-up que predispõem ao risco cardiovascular e obesidade subsequente e têm maior probabilidade de sofrer lesão cerebral neonatal, e o cérebro pode estar implicado na etiologia da hipertensão^{15,42}.

Essas diferenças na pressão arterial em crianças nascidas por parto cesáreo e baixo peso, além das que nasceram pré-termo, são clinicamente importantes à medida que a pressão arterial da infância acompanha a vida adulta²⁶.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou consistente associação entre o tipo de parto e a pressão arterial nos escolares da cidade em que o parto cesáreo foi mais frequente, e em famílias de mais alta renda. Na outra cidade, de menor renda, a associação com maiores níveis de pressão arterial foi com o nascimento pré-termo.

Considerando-se que as alterações biológicas ocorrem mais rapidamente na infância e adolescência do que em qualquer outro período do ciclo de vida, é possível supor que esse momento biológico represente importante fonte de estudo na determinação de risco adicional, fundamental no estudo das doenças crônicas. Assim, as intervenções realizadas na infância e na adolescência, períodos críticos para o desenvolvimento de vários fatores de risco, têm sido recomendadas como forma de evitar os desfechos desfavoráveis na idade adulta⁴³ e o conhecimento dessa possibilidade de programação, no momento do parto, além de atenção redobrada com os sobreviventes dos partos pré-termo, pode fornecer uma janela crítica de oportunidade excepcional para prevenção de alterações de pressão arterial nos futuros adultos.

REFERÊNCIAS

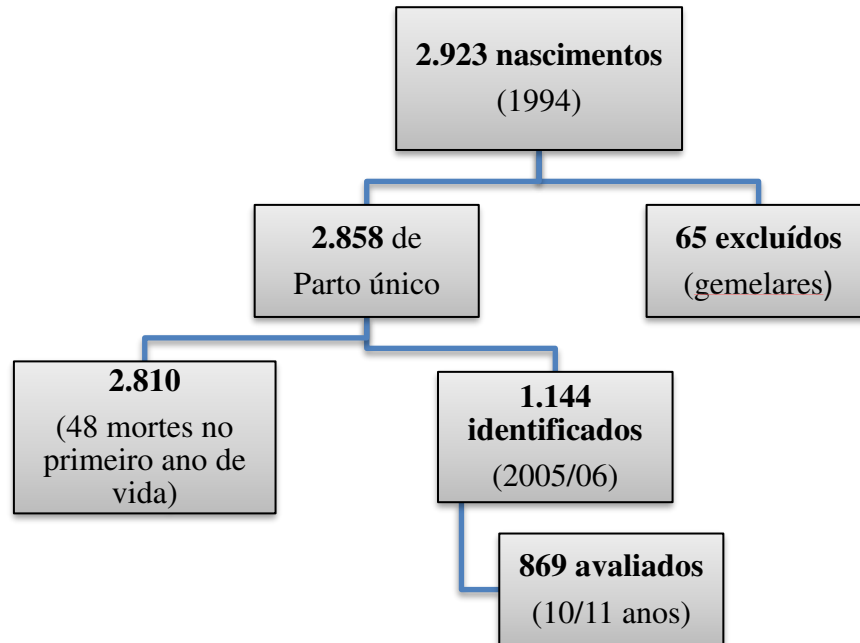
1. Kajantie E. Fetal origins of stress-related adult disease. *N Y Acad Sci* 2006; 1083:11-27.
2. Ojeda NB, Grigore D, Alexander BT. Fetal programming of hypertension and kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15(2):101-106.
3. Nuyt AM, Alexander B. Developmental programming and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009 March; 18(2):144-52.
4. Phillips J, Gill N, Sikdar K, Penney S. History of Cesarean Section Associated with Childhood Onset of T1DM in Newfoundland and Labrador, Canada. *J Environmental and Public Health* 2012; 2012: 1-6.
5. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr* 2004; 23:588S-595S.
6. Hyde, MJ, Mosti A, Modi N, Kemp P. The health implications of birth by Caesarean section. *Biol Rev* 2012; 87:229-43.
7. Heindel JJ, Balbus J, Birnbaum L, Brune-Drisse N, Grandjean P, Gray K et al. Developmental origins of health and disease: integrating environmental influences. *Endocrinol* 2015 Oct; 156 (10):3416-3421.
8. Luo ZC, Fraser WD, Julien P, Deal CL, Audibert F, Smith GN et al. Tracing the origins of “fetal origins” of adult disease: programming by oxidative stress? *Medical Hypotheses* 2006; 66:38-44.
9. Wen X, Triche EW, Hogan JW, Shenassa ED, Buka. Prenatal Factors for Childhood Blood Pressure Mediated by Intrauterine and/or Childhood Growth? *Pediatrics* 2011; 127(3):713-21.
10. Jong F, Monuteaux MC, Van Elburg RM, Gilman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension* 2012 Feb; 59(2):226-34.
11. Chan PY, Morris JM, Leslie GL, Kelly BPJ, Gallery ED. et al. The long-term effects of prematurity and intrauterine growth restriction on cardiovascular, renal and metabolic function. *International Journal of Pediatrics* 2010; 2010:1-10.
12. Huxley RR; Shiell AW; Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *Journal of Hypertension* 2000; 18(7):815-31.
13. Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, Fall C, Hoy WE, Ozanne SE et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *The Lancet* 2013; 382(9888): 273-83.

14. Belfort MB; Gillman MW; McCormick MC. Prenatal and perinatal predictors of blood pressure at school age in former preterm, low birth weight infants. *Journal of Perinatology* 2012; 32(4):265-9.
15. Vohr, BR, Allan W, Katz KH, Schneider KC, Ment L. Early predictors of hypertension in prematurely born adolescents. *Acta Paediatrica* 2010 Dec; 99(12):1812-18.
16. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonization and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. *Gut* 2014; 63:559-566.
17. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ, et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia* 2008; 51:726-35.
18. Thavagnanam S., Fleming J., Bromley A., Shields M.D., Cardwell C.R. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clinical & Experimental Allergy* 2008; 38:629-33.
19. Goldani HAS, Bettiol H, Barbieri MA, Silva AAM, Agranonik M., Morais MB, Goldani MZ. Cesarean delivery is associated with an increased risk of obesity in adulthood in a Brazilian birth cohort study. *Am J Clin Nutr* 2011; 93:1344-7.
20. Goldani MZ, Barbieri MA, Silva AAM, Gutierrez MRP, Bettiol H, Goldani HAS. Cesarean section and increase body mass index in school children: two cohort studies from distinct socioeconomic background areas in Brazil. *Nutr J* 2013; 12:104.
21. Mesquita DN, Barbieri MA, Goldani HAS, Cardoso VC, Goldani MZ, Kac G, Silva AAM, Bettiol H. Cesarean Section Is Associated with Increased Peripheral and Central Adiposity in Young Adulthood: Cohort Study. *Plos One* 2013 Jun; 8(6):e66827.
22. Horta BL, Gigante DP, Lima RC, Barros FC, Victora CG. Birth by Caesarean Section and Prevalence of Risk Factors for Non-Communicable Diseases in Young Adults: A Birth Cohort Study. *Plos One* 2013; 8(9):1-9.
23. Cardoso VC, Simões VMF, Barbieri MA, Silva AAM, Bettiol H, Alves MTSSB, et al. Profile of three Brazilian birth cohort studies in Ribeirao Preto, SP and Sao Luis, MA. *Braz. J Med Biol Res* 2007; 40 (9): 1165-76.
24. Organização das Nações Unidas (2007) Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDH-M) 2000.
25. Silva AAM, Coimbra LC, Silva RA, Alves MTSSB, Lamy Filho F, Lamy ZC, et al. Perinatal health and mother-child health care in the municipality of São Luis, Maranhão State, Brazil. *Cad Saude Publica* 2001; 17(6):1413-23.
26. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation* 2008; 117(25):3171-80.

27. Gilbert JS, Nijland MJ. Sex differences in the developmental origins of hypertension and cardiorenal disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 295:1941.
28. Grigore D, Ojeda Nb, Alexander BT. Sex differences in the fetal programming of cardiovascular disease. *Gender Medicine* 2008; 5:121-32.
29. Almeida S, Bettiol H, Barbieri MA, Silva AAM, Ribeiro V. Significant differences in cesarean section rates between a private and a public hospital in Brazil. *Cad. Saúde Pública* 2008 Dez; 24(12):2909-18.
30. Ronsmans C, Holtz S, Stanton C. Socioeconomic differentials in caesarean rates in developing countries: a retrospective analysis. *Lancet* 2006; 368:1516-23.
31. Patah LEM, Malik AM. Modelos de assistência ao parto e taxa de cesárea em diferentes países. *Rev Saude Publica* 2011; 45(1):185-94.
32. Cho CE, Norman M. Cesarean section and development of the immune system in the offspring. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2013; 208 (4): 249-54.
33. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi S, Srinivasan S, et al. Metabolic Syndrome and altered gut microbiota in mice lacking toll-like receptor 5. *Science* 2010; 328:228-231.
34. Wopereis H, Oozer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatric Allergy and Immunology* 2014; 25(5): 428-38.
35. Cowley Jr AW, Nadeau JH, Baccarelli A. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on epigenetics and hypertension. *Hypertension* 2012; 59: 899-905.
36. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 2007; 8: 253-62.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação –Geral da Política de Alimentação e Nutrição. Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável. Brasília: MS; 2005.
38. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic disease. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. Geneva; 2003. WHO Technical Report Series no. 916.
39. Casanello P, Herrera EA, Krause B.J. Epigenetic programming of cardiovascular disease by perinatal hypoxia and fetal growth restriction. In: *Hypoxia and Human Disease*. 2017; 329-47.
40. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012 Mar; 148(16):1258-70.

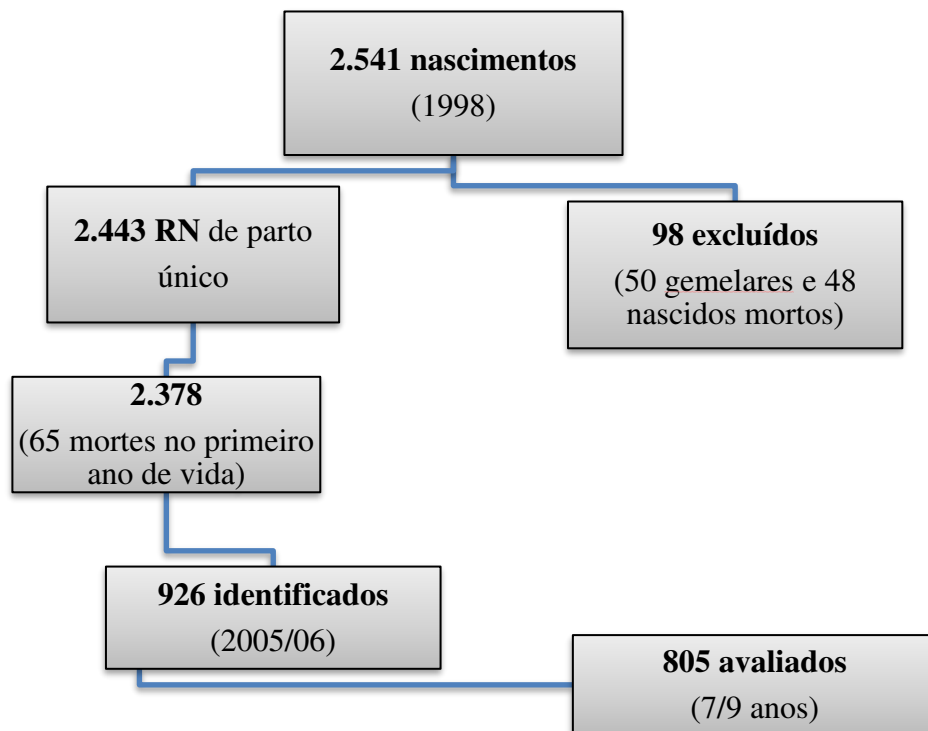
41. Steen E, Bonamy AK, Norman M, Hellström-Westas L. Preterm birth may be a larger risk factor for increased blood pressure than intrauterine growth restriction. *Acta Paediatr* 2014 Sep; 104:1098-1103.
42. Jennings JR, Zanstra Y. Is the brain the essential in hypertension? *NeuroImage* 2009; 47: 914-921.
43. Barrios V, Escobar C. Hypertension and Children: Should We Be Aware? *Hypertension* 2013 Dec;62(6): e45.

Figura 1 - Fluxograma Amostral 1: número de crianças avaliadas ao nascimento e idade escolar na coorte de Ribeirão Preto, SP, 1994/2005-06.



Fonte: Coorte de Ribeirão Preto, SP, 1994/2005-06.

Figura 2 - Fluxograma Amostral 2: número de crianças avaliadas ao nascimento e idade escolar na coorte de São Luís, MA, 1998/2005-06.



Fonte: Coorte de São Luís, MA, 1998/2005-06.

Tabela 1 - Distribuição das crianças escolares das Coortes de Ribeirão Preto e São Luís, por características socioeconômicas e perinatais.

Características	Local do Estudo				p-valor
	Ribeirão Preto		São Luís		
	f	%	f	%	
Sexo					0,940
Masculino	441	50,7	410	50,9	
Feminino	428	49,3	395	49,1	
Cor					<0,001
Branca	481	56,1	187	23,3	
Não Branca	377	43,9	614	76,7	
Renda Familiar					<0,001
Até 2 salários	184	21,2	553	69,7	
≥ 2 salários	685	78,8	252	31,3	
Escolaridade Materna					0,516
≤ 4 anos	347	39,9	334	41,5	
> 4 anos	522	60,1	471	58,5	
Local do parto					<0,001
SUS/Público	542	65,94	749	93,86	
Convênio/Particular	280	34,06	49	6,14	
Tipo de Parto					<0,001
Vaginal	371	42,7	548	68,3	
Cesáreo	497	57,3	254	32,7	
Idade Gestacional					0,043
< 37 semanas	244	28,1	191	23,7	
≥ 37 semanas	625	71,9	614	76,3	
Peso ao Nascer					0,217
≥ 2500 g	630	72,5	605	75,2	
< 2500 g	239	27,5	200	24,8	
TOTAL DE ESCOLARES	869	100	805		

p-valor calculado pelo teste Qui-quadrado

Tabela 2 - Análise bivariada da pressão arterial de escolares entre 10 e 11 anos da coorte de Ribeirão Preto e de escolares entre 7 e 9 anos da Coorte de São Luís em 2005/06 em relação a fatores perinatais e características socioeconômicas.

PAS	RIBEIRÃO PRETO					SÃO LUÍS				
	f	Média	DP	IC	p-	Média	DP	IC	p-	
Parto										
Vaginal	37	103,2		101,97	0,001	91,6199991,619175,9	9,82	90,7	0,362	
Cesáreo	48	106,1		105,05	254	92,40	11,6		*	
Sexo										
Masc	43	106,2		105,10	0,001	409	92,65	10,7	91,6	0,028
Fem	42	103,5		102,32	395	91,03	10,0	90,0		
IG										
Termo	62	104,7		103,72	0,497	613	91,20	10,2	90,3	0,002
Pré-termo	23	105,3		103,89	191	93,92	10,7	92,3		
Peso										
Adequado	62	104,5	12,5	103,58	0,205	605	91,21	10,3	90,3	0,002
Baixo	23	105,7	11,4	104,28	199	93,79	10,3	92,3		
Peso**										
Adequado	55	104,6	12,8	103,54	0,496*	550	91,20	10,4	90,3	0,966
Baixo		105,5	10,4	103,04	63	91,25	8,99	88,9		
Cor										
Branca	47		12,1		0,967	185	90,70		89,3	0,090
Não Branca	38		12,4		613	92,18	10,6	91,3		
Local Parto										
Público/SUS	53		12,3		0,041	744	91,57	10,3	90,8	0,017
Partic/Conv	27		12,2		49	95,24				
Renda Fam										
< 2SM	18		12,6		<0,00	551	91,98		91,1	
≥ 2 SM	66		12,0		227	91,96				
Escolaridade										
Até 4 anos	27		12,1		0,128	324	92,14	10,5	90,9	0,518
5 ou +	51		12,1		469	91,65	10,3	90,7		

p-valor= Teste t-Student para variâncias iguais

* p-valor = Teste t-Student para variâncias desiguais

** Amostra com exclusão de 244 observações de nascidos prematuros (IG <37 semanas)

*** Amostra com exclusão de 191 observações de nascidos prematuros (IG <37 semanas)

Tabela 3 - Análise de regressão linear múltipla da média da pressão arterial sistólica, por fatores perinatais e ajustada sexo e categoria do local de parto.

	RIBEIRÃO PRETO				SÃO LUÍS			
	Não ajustada		Ajustada*		Não Ajustada		Ajustada*	
	Coef (IC 95%)	p-valor	Coef (IC 95%)	p-valor	Coef (IC 95%) valor	p-	Coef (IC 95%)	p-valor
Tipo de Parto	2,83 (1,18; 4,48)	0,001	2,69 (0,86; 4,53)	0,004	0,71 (-0,84; 2,26)	0,368	0,27 (-1,36; 1,89)	0,747
Idade Gestacional	-0,09 (-2,32; 2,14)	0,938	0,78(-1,11; 2,66)	0,419	1,79 (-0,32; 3,91)	0,096	2,52 (0,81; 4,23)	0,004
Peso ao Nascer	1,26 (-0,98; 3,51)	0,270	2,13 (-1,07; 5,34)	0,192	1,46 (-0,62; 3,55)	0,170	0,41 (-2,29; 3,11)	0,766

* No ajuste de Peso excluíram-se os nascidos pré-termo

Tabela 4 - Análise de regressão linear múltipla da média da pressão arterial sistólica por fatores perinatais e ajustada por sexo, categoria do local de parto e IMC do escolar.

	RIBEIRÃO PRETO				SÃO LUÍS			
	Não ajustada		Ajustada*		Não Ajustada		Ajustada*	
	Coef (IC 95%)	p-valor	Coef (IC 95%)	p-valor	Coef (IC 95%)	p-valor	Coef (IC 95%)	p-valor
Tipo de Parto	2,83 (1,18; 4,48)	0,001	2,04 (0,36; 3,72)	0,017	0,71 (-0,84; 2,26)	0,368	-0,35 (-1,95; 1,25)	0,668
Idade Gestacional	-0,09 (-2,32; 2,14)	0,938	1,34 (-0,38; 3,07)	0,125	1,79 (-0,32; 3,91)	0,096	2,71 (1,04; 4,39)	0,001
Peso ao Nascer	1,26 (-0,98; 3,51)	0,270	3,70(0,78; 6,62)	0,013	1,46 (-0,62; 3,55)	0,170	0,58 (-2,07; 3,23)	0,666

* No ajuste de Peso excluíram-se os nascidos pré-termo

5.2 Artigo 2

NASCER POR CESARIANA EXERCE INFLUÊNCIA NOS NÍVEIS DE PRESSÃO ARTERIAL DE ESCOLARES? CONTRIBUIÇÃO DE UMA COORTE BRASILEIRA

**Does birth by cesarean delivery exert influence on the level of blood pressure of
schoolchildren? Contribution of a Brazilian cohort**

*Graciete Helena Nascimento dos Santos³
Vanda Maria Ferreira Simões⁴*

Graciete Helena Nascimento dos Santos

Vanda Maria Ferreira Simões

Marco Antonio Barbieri

Endereços para correspondência

Universidade Federal do Maranhão. Departamento de Saúde Pública. Rua Barão de Itapary,
155 – Centro. CEP: 65020-070. São Luís – MA. Brasil.

SANTOS, GHN - gracietehelenans@yahoo.com.br

SIMÕES, VMF – vandamfsimoes@gmail.com

³ Médica. Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva. Departamento de Saúde Pública – UFMA, Orientanda.

⁴ Professora do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva. Departamento de Saúde Pública – UFMA, Orientadora.

RESUMO

Vários trabalhos têm observado as implicações do parto cesáreo na origem de doenças do adulto. O objetivo deste trabalho foi avaliar se o tipo de parto influencia nos níveis de pressão arterial de escolares de 10 a 11 anos de idade. Foram avaliados dados de coorte de nascimento realizada em 1994 em Ribeirão Preto, uma cidade do sudeste do Brasil, totalizando 2.858 binômios mães/bebês. Em 2005, 869 das crianças com 10/11 anos de idade foram reavaliadas, ocasião em que foram coletados dados da renda familiar e escolaridade materna, medidas antropométricas e duas medidas de pressão arterial da criança. As variáveis resposta, médias da pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (DBP), foram tratadas como variáveis contínuas e padronizadas em z-escore específico de pressão arterial por idade, sexo e altura. A princípio, foram realizadas análises multivariadas por regressão linear para verificar a associação entre o z-escore das pressões arteriais sistólicas e diastólicas e os fatores perinatais. Para a análise da associação entre o parto cesáreo e o z-escore da PAS e PAD, identificamos o conjunto mínimo de variáveis para ajuste, identificadas por um Gráfico Acíclico Direcionado (DAG), que foram escolaridade materna ao nascimento, idade materna, renda familiar ao nascimento e tabagismo materno. Para análise ajustada, para verificar a associação entre o nascimento por cesariana e os valores de z-escore da PAS e da PAD, foram utilizados dois modelos: um modelo de regressão linear múltipla (RLM) e um modelo de estimativa causal pelo inverso da probabilidade de seleção (MEC). Como resultado, na análise não ajustada não foram observadas associações estatisticamente significantes entre as variáveis perinatais a PAS e PAD, exceto o tipo de parto (p-valor=0,017) e renda familiar (p-valor=0,013) que se associaram significativamente a PAS. Nas análises ajustadas nos dois modelos propostos houve significância estatística nos dois métodos entre o parto cesáreo e a PAS dos escolares com coeficiente de 0,22 (p-valor=0,01) no RLM e coeficiente de 0,25 (p-valor=0,004) no MEC e o mesmo não foi observado com a PAD. Concluindo, houve uma associação positiva entre a cesariana e PAS dos escolares estudados e nenhuma com a PAD.

Palavras-chave: Pressão Arterial; Cesariana; Escolares; Estudo Coorte; Tipo de parto.

ABSTRACT

Several studies have observed the implications of cesarean delivery in the origin of adult diseases. The aim of this paper was to assess whether the mode of delivery influences blood pressure levels of schoolchildren aged 10 to 11 years old. Birth cohort data from 1994 in Ribeirão Preto, a city in southeastern Brazil, were assessed, totaling 2,858 mothers/babies binomials. In 2005, 869 children of aged 10-11 were reevaluated, at which time family income and maternal schooling, anthropometric measurements and two measurements of the child's blood pressure data were collected. The response variables, systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), were treated as continuous variables and standardized in a specific blood pressure z-score by age, sex and height. At first, a multivariate analysis were performed by linear regression analysis to verify the association between the z-score of systolic and diastolic blood pressures and perinatal factors. For the analysis of the association between cesarean delivery and the z-cores of SBP e DBP, it was identified the minimum set of variables for adjustment identified by Directed Acyclic Graph (DAG), which were maternal schooling at birth, maternal age, family income at birth and maternal smoking. For adjusted analysis, to verify the association between birth by cesarean section and the z-score values of the SBP and DBP, two models were used: a multiple linear regression model (MLR) and a causal estimation model by the inverse of the probability weight (CEM). As a result, in the unadjusted analysis, no statistically associations were observed between the perinatal variables with SBP and DBP, except for the type of delivery (p-value=0.017) and family income (p-value=0,013) that were significantly associated with SBP. In the analysis adjusted in the two proposed models, there was statistical significance in the two methods between cesarean delivery and the SBP of students with a coefficient of 0.22 (p-value=0.01) in the MLR e a coefficient of 0.25 (p-value=0.004) in CEM and the same was not observed with PAD. In conclusion, there was a positive association between the cesarean section and the SBP of the studied students and none with DBP.

Keywords: Blood Pressure; Cesarean section; Schoolchildren; Cohort; Mode of delivery.

INTRODUÇÃO

O parto por cesariana pode melhorar a saúde da mãe e da criança e, claramente, salvar vidas, mas nós vivemos em um mundo onde as altas taxas de cesariana não podem ser explicadas por indicações médicas absolutas. Além das complicações agudas do parto cesáreo, como maior risco de admissão em unidade de terapia intensiva e distúrbios da lactação, recentes pesquisas apontam para riscos latentes de doenças crônicas: crianças nascidas por cesariana tem incidência mais alta de diabetes tipo I, obesidade e asma, por exemplo (BLUSTEN; LIU, 2015; HYDE *et al.*, 2012).

A hipótese clássica de programação fetal levantada primeiramente por Backer, em 1988, de que o ambiente intrauterino tem impacto sobre a saúde na vida posterior, ganhou larga aceitação e significativo suporte de estudos epidemiológicos e experimentais (BARKER 2004; HALES *et al.*, 1991; HEINDEL *et al.*, 2015).

Nos últimos anos, o processo do parto vem recebendo mais atenção como momento crítico de programação, graças a estudos que demonstram que bebês nascidos por parto cesáreo têm fisiologia e resposta pós-natal alteradas imediatamente após o nascimento, quando comparados com aqueles nascidos por parto vaginal (HYDE *et al.*, 2012; TRIBE *et al.*, 2018) .

Acumulam-se evidências que diferenças na fisiologia entre crianças nascidas por cesáreas eletivas daquelas nascidas por parto vaginal, com redução da diversidade da microbiota intestinal, sobretudo com retardo da colonização por bifidobacterias e bacteroidetes. Estas alterações persistem durante os primeiros dois anos de vida, com menores níveis de citocinas associadas a células Th1 nos nascidos por cesárea, o que pode levar a doenças na vida posterior (HYDE *et al.*, 2012; JAKOBSSON *et al.*, 2014).

Dois grandes estudos de metanálise publicados recentemente associaram parto cesáreo com suscetibilidade aumentada para diabetes tipo II e asma. Isto evidencia que tais respostas estão associadas com efeitos a longo prazo (HYDE *et al.*, 2012; PHILLIPS *et al.*, 2012).

No Brasil, em estudos de coorte, o parto cesáreo foi consistentemente associado a maior índice de massa corpórea (IMC) na idade adulta (GOLDANI *et al.*, 2011), como também em escolares (GOLDANI *et al.*, 2013) e maior risco de adiposidade central e periférica em adultos jovens (MESQUITA *et al.*, 2013). Em uma coorte do sul do Brasil, no qual foi avaliado o potencial efeito do parto cesáreo sobre fatores de risco cardiovascular em jovens de 23 anos verificou-se associação fraca, mas estatisticamente significativa, entre o parto cesáreo e os níveis de pressão arterial (HORTA *et al.*, 2013).

Neste artigo pretende-se verificar se o tipo de parto pode ter influência nos níveis de pressão arterial entre crianças escolares em uma coorte.

MÉTODOS

Este trabalho é parte de um estudo de coorte de nascimento realizado em Ribeirão Preto – São Paulo em 1994, cidade situada no sudeste do país, uma região rica e industrializada, que visou, entre outros objetivos, avaliar a associação das variáveis ao nascer com o desenvolvimento físico no seguimento dessas crianças na idade escolar, bem como investigar o efeito de fatores de vida precoce sobre doenças crônicas não transmissíveis na vida posterior (GOLDANI *et al.*, 2013; CARDOSO *et al.*, 2007).

O presente estudo observou os sujeitos das pesquisas em dois momentos: ao nascimento e com 10/11 anos de idade para verificar a associação entre fatores perinatais e seus níveis pressóricos.

Para a seleção da amostra do nascimento considerou-se todos os partos durante quatro meses consecutivos, o que representava 1/3 dos nascimentos do ano. Esse método foi o escolhido porque não havia sazonalidade na distribuição dos nascimentos nem das variáveis importantes para o estudo. Estimou-se o número amostral de 3.850 crianças, levando-se em consideração os nascimentos na cidade no ano anterior.

Os partos hospitalares representaram mais de 99% de todos os nascimentos neste período. Assim, do total de nascidos vivos foram excluídos posteriormente os gemelares e aqueles cujas mães não residiam na cidade de Ribeirão Preto, a amostra final totalizou 2.923 nascimentos, correspondentes a todos os nascidos vivos durante um período de quatro meses nas dez maternidades da cidade. As perdas representaram menos de 5%. As medidas antropométricas foram obtidas de recém-nascidos logo após o nascimento (peso e comprimento) por equipe treinada. A informação relacionada aos períodos de gestação, parto e pós-parto foi obtida por meio de um questionário padronizado (CARDOSO *et al.*, 2007).

Em 2004/2005, uma sub-amostra aleatória da amostra original da coorte de nascidos vivos foi calculada para reavaliação. As seguintes categorias foram selecionadas de acordo com o peso ao nascer: <1.500g [muito baixo peso ao nascer (MBPN)]; 1.500-2.499g [baixo peso ao nascer (BPN)]; 2.500-2.999g [insuficiente peso ao nascer (IPN)]; 3.000-4.249g [peso normal ao nascer (NPN)]; e \geq 4.250g [alto peso ao nascer (APN)]; sendo que a última categoria de peso correspondia a dois desvios-padrão acima da média. As categorias mais

baixas (<2.500g) e as mais altas (>4.250g) de peso ao nascer foram superdimensionadas para aumentar o poder do estudo (SILVA *et al.*, 2011).

As crianças foram procuradas nas escolas ou em suas residências. Os pais ou responsáveis por todos os MBPN, BPN e APN e por uma fração de uma de cada três crianças nos grupos restantes, foram convidados a participar por telefone ou correspondência (CARDOSO *et al.*, 2007).

Com a não inclusão de nascimentos múltiplos, natimortos e mortos no primeiro ano de vida, 1.144 crianças foram elegíveis para o seguimento. Foi feito o seguimento de 869 crianças da coorte original de nascimento, com taxa de acompanhamento de 76%. As perdas foram devidas à impossibilidade de localizar as crianças, à migração, ao fato da criança não estar matriculada em escola ou à recusa por parte dos pais.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Todos os pais ou responsáveis pelas crianças foram informados dos objetivos e procedimentos metodológicos do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Variáveis Utilizadas Variáveis Utilizadas

As variáveis coletadas no questionário perinatal foram: sexo, local de parto, tipo de parto, idade gestacional e peso ao nascer. No seguimento foram coletadas as seguintes variáveis: renda familiar, escolaridade materna, medidas antropométricas e duas medidas de pressão arterial da criança.

O sexo foi categorizado em masculino e feminino, a idade materna (10 a 19 anos, 20 a 34 anos e ≥ 35 anos de idade), escolaridade materna ao nascimento (até 4 anos, 1 a 4 anos, 5 a 8 anos, 9 a 11 anos e 12 ou mais anos de estudo), tabagismo materno (sim e não), renda familiar ao nascimento (< 2 salários mínimos e ≥ 2 salários mínimos), escolaridade materna na idade escolar (até 4 anos e 5 ou mais anos de estudo), renda familiar na idade escolar (< 1 salário mínimo, 1 a 4 salários mínimos, 4 a 10 salários mínimos e > 10 salários mínimos) e a cor da pele do escolar em branca e não branca.

Como variáveis de exposição foram utilizadas: tipo de parto (vaginal ou cesáreo); idade gestacional [com base na data da última menstruação, as crianças foram classificadas em pré-termo (< 37 semanas), termo precoce (37 - 38 semanas), a termo (39 – 40 semanas) e termo tardio e pós-termo (≥ 41 semanas)]; restrição de crescimento intrauterino (normal: >0,85;

restritos: $\leq 0,85$) (KRAMER, 1982) e o índice de massa corporal ao nascer, utilizado de forma contínua.

Como variável desfecho utilizou-se pressão arterial, aferida em duas ocasiões, no início e no fim da entrevista, utilizando um esfigmomanômetro digital com manguito apropriado. Foram anotadas as pressões arteriais sistólicas (PAS), diastólicas (PAD) em milímetros de mercúrio (mmHg).

As médias de PAS e PAD foram então padronizadas em z-score específico de pressão arterial por idade, sexo e altura de acordo com o *Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents* (NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM, 2004).

Modelo teórico

Baseando-se na literatura científica e na relação hipotetizada entre os fatores perinatais e a pressão arterial foi construído um modelo teórico baseado no Gráfico Acíclico Direcionado (DAG), utilizando o *software DAGitty® (version 3.0 alpha, Johannes Textor)*. Este diagrama causal onde o efeito é unidirecional apontou o conjunto mínimo de variáveis para ajuste, evitando o ajuste por colisores e bloqueando todos os caminhos pela porta de trás que estivessem abertos (TEXTOR, 2011).

Nesse modelo a escolaridade materna ao nascimento, a renda familiar ao nascimento, a idade e o tabagismo maternos seriam os determinantes ancestrais, os quais exerceriam suas influências sobre o local de parto, nos fatores perinatais, no aleitamento materno e nas outras variáveis do seguimento da coorte (escolaridade materna, renda familiar, infecções e outras doenças do escolar e IMC do escolar), as quais também influenciariam os níveis de pressão arterial sistólica e diastólica do escolar (Figura 2).

Análise Estatística

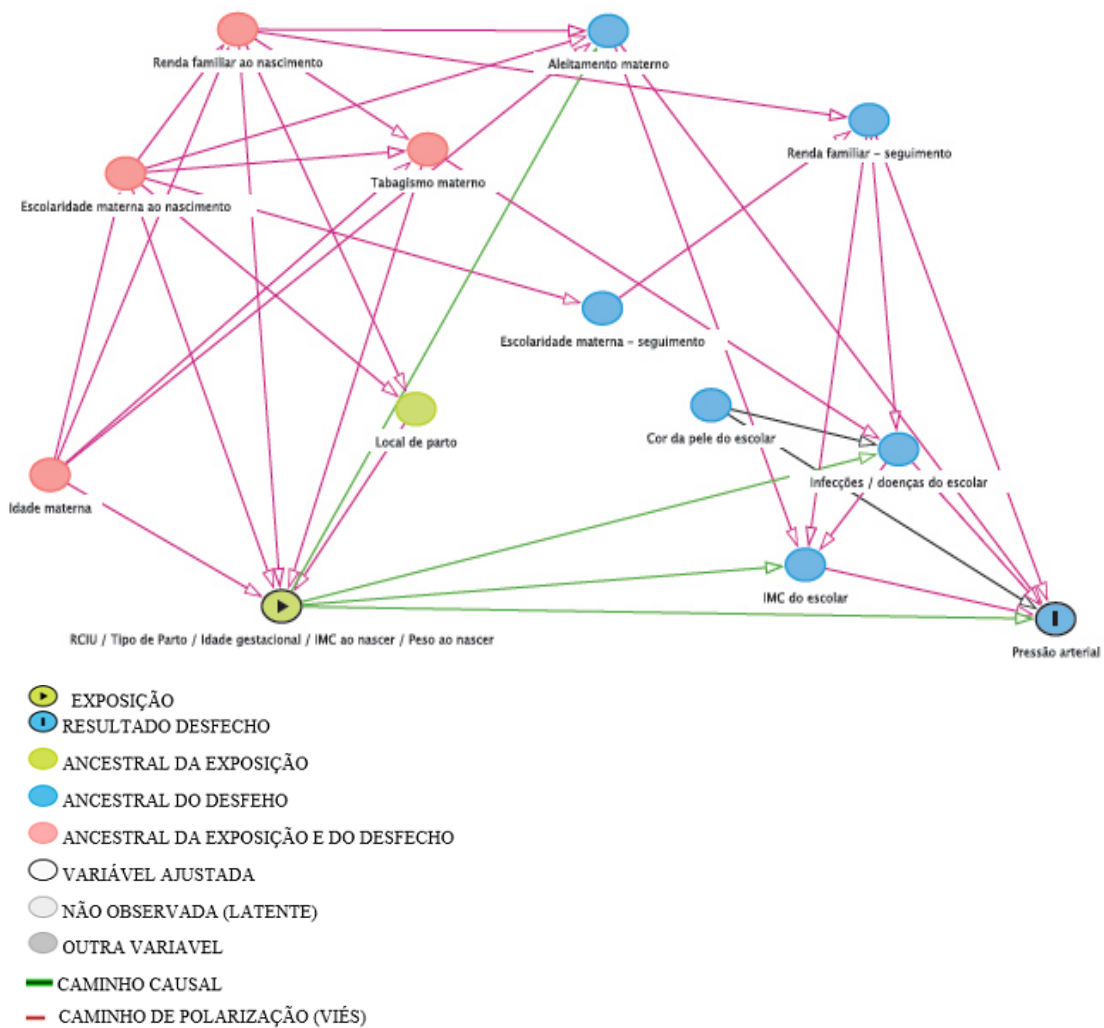
Para comparação das variáveis em estudo segundo sexo foi utilizado o teste qui quadrado para as variáveis categóricas e o teste *t de Student ou Mann-Whitney* para as variáveis numéricas. O nível de significância adotado foi de 5%.

Primeiramente realizamos análise multivariadas por regressão linear para verificar a associação entre o z-score das pressões arteriais sistólicas e diastólicas e os fatores perinatais.

Para a análise da associação entre o parto cesáreo e o *z-score* das pressões artérias sistólicas e diastólicas foi utilizado um modelo de regressão linear múltipla, ajustado para um conjunto mínimo de variáveis identificadas pelo DAG para ajuste do modelo, por meio do critério da porta de trás, composto por: escolaridade materna ao nascimento, idade materna, renda familiar ao nascimento e tabagismo materno.

Utilizamos para esta análise ajustada, dois modelos: um modelo de regressão linear múltipla para analisar a associação entre o nascimento por cesariana e os valores de *z-core* da PAS e da PAD e um modelo de estimativa causal pelo inverso da probabilidade de seleção pela rotina *teffects ipw*. O nível de significância adotado foi de 5% todas estas análises estatísticas foram realizadas no *Software Stata 14.0*.

Figura 1 - Gráfico Acíclico Direcionado do efeito do tipo de parto sobre a PA de escolares em Ribeirão Preto



Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Todos os pais ou responsáveis pelas crianças foram informados dos objetivos e procedimentos metodológicos do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

RESULTADOS

Na análise descritiva observou-se que predominaram crianças de cor branca (55,35%), cujas famílias tinham renda familiar ao nascimento maior ou igual a dois salários mínimos (78,83%), de mãe com escolaridade de 12 ou mais anos de estudo (23,72%) e que não fumavam (76,92%) (Tabela 1).

Quanto às variáveis perinatais, a maioria das crianças nasceu de parto cesáreo (57,26%), a termo (33,14%), com peso adequado (45,22%) e sem restrição de crescimento intrauterino (71,68%). Na comparação por sexo, só houve diferença estatisticamente significativa para a variável peso ao nascer ($p=0,023$) (Tabela 1).

Quanto ao índice de massa corporal ao nascer, a mediana observada foi de 13,10kg/m² (P25: 11,96 kg/m² - P75: 14,12Kg/m²). Para este desfecho também foi verificada diferença estatisticamente significativa entre sexos ($p=0,0175$) (dados não apresentados em tabelas).

Na análise ajustada não foram observadas associações estatisticamente significantes entre as variáveis perinatais e o z score das pressões arteriais sistólicas e diastólicas (Tabela 2; Tabela 3), exceto o tipo de parto que associou significativamente com o z score da pressão arterial sistólica (Coeficiente: 0,21; IC 95%: 0,04 – 0,38mmHg; p-valor=0,017), mas não com a pressão arterial diastólica ($p>0,05$) (Tabela 2).

. Nas análises ajustadas pelas variáveis proposta pelo DAG, tanto no modelo de regressão linear múltipla (RLM), quanto no modelo de estimativa causal (MEC), só houve significância nos coeficientes de PAS das meninas (p-valor=0,01) e da amostra total (p-valor=0,01 na RLM e 0,004 na MEC) e o mesmo efeito não foi observado entre os escolares do sexo masculino. Não houve significância no tocante à PAD em nenhum dos grupos (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Este foi um estudo de coorte com crianças de 10 a 11 anos e foi observada associação inconsistente do tipo de parto com níveis maiores de PAS (3 mmHg em meninas), mas não com a PAD.

A PAS na análise por é melhor preditora de resultados posteriores do que a pressão arterial diastólica (BELFORT *et al.*, 2007) e o curso da pressão arterial sistólica da infância para a idade adulta é mais pronunciado do que a pressão arterial diastólica (CHEN; WANG, 2008). Além disso, a PAS é medida com mais precisão com o aparelho digital que a PAD (BELFORT *et al.*, 2007).

Com relação às diferenças de sexo são observadas em modelos animais de programação fetal e estudos recentes sugerem que hormônios sexuais modulam a atividade de sistemas regulatórios, levando a uma menor incidência de hipertensão e disfunção vascular em mulheres em comparação com os homens (GRIGORE; OJEDA; ALEXANDER, 2008). Tivemos resultado contraditório neste ponto, talvez pela idade dos escolares e à exclusão de meninas no menacme e pela falta de dados relativos à dieta dos escolares.

O achado desta pesquisa em uma cidade brasileira foi relativamente concordante com os achados de um estudo de coorte da Holanda publicado em 2016 onde foi verificado aumento do IMC nos nascidos por cesariana, mas não com a pressão arterial das crianças até 12 anos (PLYMEN *et al.*, 2016). Também em estudo da mesma coorte alvo do presente trabalho, houve associação da cesariana com aumento do IMC dos escolares (GOLDANI *et al.*, 2013).

A obesidade aumento do IMC de crianças e adolescentes associados ao nascer por cesariana tem sido de inúmeros estudos de coorte e matanálises. Taxas mais altas de sobrepeso e obesidade têm sido observadas em indivíduos nascidos por parto cesáreo, inclusive com observação intrafamiliar, com nascidos por cesariana tendo 64% de OR maior de obesidade que irmãos nascidos por parto vaginal (YUAN, 2016; PLUYMEN *et al.*, 2016). Este efeito pode seguir até a idade adulta, aumentando assim o risco de desenvolver síndrome metabólica e doença cardiovascular (DARMASSEELANE *et al.*, 2014; HYDE *et al.*, 2012).

Com relação à associação do parto operatório com a pressão arterial já na infância e adolescência, é um tema que carece de estudos. Recente publicação de estudo de coorte anterior ao do analisado no presente trabalho, analisando influência do nascimento por cesariana e hipertensão arterial em adultos jovens, encontrou efeito direto entre o nascimento por cesariana e hipertensão, bem como efeito indireto parcialmente mediado por IMC (FERRARO *et al.*, 2019). A possível cadeia de eventos que embasa este possível achado, poderia ser a diferente colonização da microbiota intestinal entre os nascidos de parto vaginal e os nascidos por cesariana, já comprovada em vários estudos (HILL *et al.*, 2017; RUTAYISIRE, 2016). Esta diferente primicolonização seria o fator responsável por alterações

epigenéticas que predisporiam o indivíduo a inúmeras patologias imunológicas e alergias, doença celíaca, síndrome do intestino irritável, gastroenterite alérgica e enterocolite necrotizante (WU, 2012; CHO; NORMAN, 2013; GOULET, 2015), doenças metabólicas, como obesidades e diabetes (WOPEREIS, 2014) e doenças cardiovasculares como a hipertensão (LI, 2017; KARBACH *et al.*, 2016).

Também são limitados os estudos sobre o modo de parto e mudanças epigenéticas, porém aquelas que existem apontam para um plausível efeito epigenético do nascimento e nascidos por cesariana apresentam maiores níveis de metilação global, com implicações no desenvolvimento do sistema imune e alterações biológicas à longo prazo (ALMGREN *et al.*, 2014; TRIBE *et al.*, 2018). Somente recentemente o papel da metilação do DNA tem sido ressaltado como um possível mecanismo com efeito sobre outras patologias além do câncer, entre as quais as doenças cardiovasculares incluindo a hipertensão arterial, com crescente interesse por uma abordagem epigenética, já que a genética explica somente um minúscula parcela dos casos (FRISO *et al.*, 2015; SCHERRER, 2015).

A hipótese de que o parto cesáreo é fator de risco independente para hipertensão, pela mudança da flora bacteriana intestinal, é apoiada por estudos experimentais recentes como o de Li *et al.* (2017), onde após transplante fecal de doadores hipertensos, ratos *germ-free* tiveram aumento na pressão arterial, comprovando que a hipertensão arterial é transferível através da microbiota (LI *et al.*, 2017; MELL *et al.*, 2016) o que corrobora o conceito de microbiota intestinal como órgão endócrino que facilita alterações no sistema inflamatório induzidas por Angiotensina II e desta forma promove o desenvolvimento de pressão sanguínea alta in vivo (KARBACH *et al.*, 2016).

Apontamos como ponto forte do estudo o fato de ser de base populacional, com grande amostra, longitudinal e prospectivo, reduzindo o viés de informação, além de estudar os níveis de PAS em uma faixa etária mais precoce, em crianças de 10 a 11 anos. A limitação mais importante deste estudo foi a falta de indicações e detalhes a respeito do parto cesáreo, se as mulheres foram submetidas ao trabalho de parto ou não, se tiveram ruptura das membranas amnióticas ou não, se tiveram intervenções farmacológicas bem como se foram expostas antibióticos no período intraparto e avaliação da ingestão calórica destes escolares.

Apesar dos resultados inconsistentes, vale lembrar que vivemos num mundo com uma taxa inexplicável e inaceitável de cesarianas e, ao mesmo tempo, um mundo de alérgicos, obesos e hipertensos. Pensar no parto cesariano como fator que pode levar propensão epigenética para inúmeras patologias imunológicas, além de síndromes metabólica e

cardiovascular, como a hipertensão, deve levar a profunda reflexão e à proposição de novas estratégias para incentivo ao parto vaginal e cuidado redobrado com os indivíduos que assim nascerem quando na ausência outra alternativa segura. O conhecimento dessa possibilidade de programação pode fornecer uma janela crítica de oportunidade excepcional para prevenção de doenças nas populações adultas do futuro e estudos experimentais apontam nesta direção.

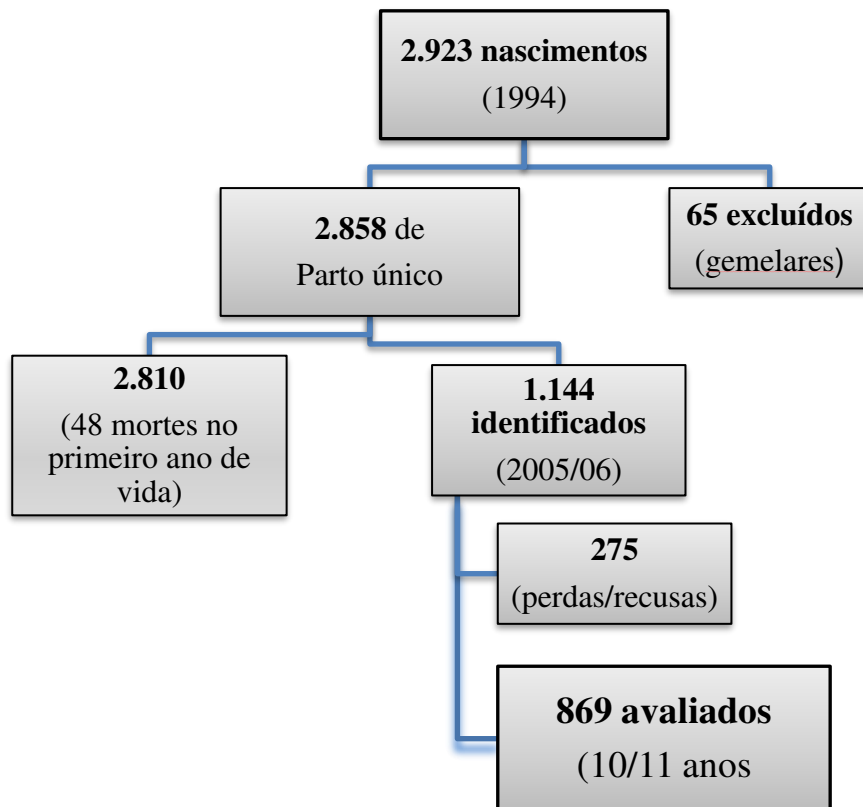
REFERÊNCIAS

1. Blusten J, Liu J. Time to consider the risks of cesarean delivery for long term child health. *BMJ* 2015; 350:2410.
2. Hyde MJ, Mosti A, Modi N, Kemp P. The health implications of birth by Caesarean section. *Biol Rev* 2012; 87:229-43.
3. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr* 2004; 23:588S-595S.
4. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C *et al.* Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303:1019-22.
5. Heindel JJ, Balbus J, Birnbaum L, Brune-Drisse N, Grandjean P, Gray K *et al.* Developmental origins of health and disease: integrating environmental influences. *Endocrinol* 2015; 156(10):3416-3421.
6. Tribe RM, Taylor PD, Kelly NM, Rees D, Sandall J, Kennedy HP. Parturition and the perinatal period: can mode of delivery impact on the future health of the neonate? *J Physiol.* 2018; 596(23):5709-5722.
7. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, *et al.* Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonization and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. *Gut* 2014; 63:559-566.
8. Phillips J, Gill N, Sikdar K, Penney S. History of Cesarean Section Associated with Childhood Onset of T1DM in Newfoundland and Labrador, Canada. *J Environ Public Health* 2012; 2012:1-6.
9. Goldani HAS, Bettiol H, Barbieri MA, Silva AAM, Agranonik M, Morais MB *et al.* Cesarean delivery is associated with an increased risk of obesity in adulthood in a Brazilian birth cohort study. *Am J Clin Nutr* 2011; 93:1344-7.
10. Goldani MZ, Barbieri MA, Silva AAM, Gutierrez MRP, Bettiol H, Goldani HAS. Cesarean section and increase body mass index in school children: two cohort studies from distinct socioeconomic background areas in Brazil. *Nutr J* 2013; 12:104.
11. Mesquita DN, Barbieri MA, Goldani HAS, Cardoso VC, Goldani MZ, Kac G *et al.* Cesarean Section Is Associated with Increased Peripheral and Central Adiposity in Young Adulthood: Cohort Study. *Plos One* 2013; 8(6): e66827.

12. Horta BL, Gigante DP, Lima RC, Barros FC, Victora CG. Birth by Caesarean Section and Prevalence of Risk Factors for Non-Communicable Diseases in Young Adults: A Birth Cohort Study. *Plos One* 2013; 8(9):1-9.
13. Cardoso VC, Simões VMF, Barbieri MA, Silva AAM, Bettiol H, Alves MTSSB, et al. Profile of three Brazilian birth cohort studies in Ribeirao Preto, SP and Sao Luis, MA. *Braz. J Med Biol Res* 2007; 40(9):1165-76.
14. Moura da Silva AA, Barbieri MA, Cardoso VC, Batista RF, Simões VM, Vianna EO et al. Prevalence of non-communicable diseases in Brazilian children: follow-up at school age of two Brazilian birth cohortsof the 1990's. *BMC Public Health* 2011; 11:486
15. Puffer RR, Serrano C. *Patterns of birth weight*. Washington (DC): PAHO; 1987.
16. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I et al. Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on chilf height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6.5 y: evidence from a large randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:1717-21.
17. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114:555-76.
18. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards J, Kleinman KP, Gillman MW. Size a birth, infant growth, and blood pressure at 3 years of age. *J Pediatr* 2007; 151(6):670-74.
19. Grigore D, Ojeda NB, Alexander BT. Sex differences in the fetal programming of cardiovascular disease. *Gend Med* 2008; 5(Sup A):121-132.
20. Pluymen LPM, Smit HA, Wijga AH, Gehring U, De Jongste JC, Van Rossem L. Cesarean delivery, overweight throughout childhood, and blood pressure in adolescence. *J Pediatr* 2016; 179:111-117.
21. Yuan C, Gaskins AJ, Blaine AI, Zhang C, Gillman MW, Missmer SA et al. Association between cesarean birth and risk of obesity in childhood, adolescence and early adulthood. *JAMA Pediatr* 2016; 170(11):1-65.
22. Darmasseelane K, Hyde MJ, Santhakumaran S, Gale C, Modi N. Mode of delivery and offspring body mass index, overweight and obesity in adult life: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9(5):e97827.
23. Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, Ulaszewska M, Jeferry IB, O'Shea CA et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the infantmet Cohort. *Microbiome* 2017; 5(4):1-18.
24. Rutayisire E, Hua NGK, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2016; 16:86-9.

25. Cho CE, Norman M. Cesarean section and development of the immune system in the offspring. *Am J Obstet and Gynecol.* 2013; 2008(4):249-54.
26. Wopereis H, Oozer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatric Allergy Immunol.* 2014; 25(5):428-38.
27. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome* 2017; 5:14.
28. Karbach SH, Schönfelder T, Brandão I et al. Gut Microbiota Promote Angiotensin II–Induced Arterial Hypertension and Vascular Dysfunction. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5:e003698.
29. Almgren M, Schlinzig T, Gomez-Cabrero D, Gunnar A, Sundin M, Johansson S et al. Cesarean delivery and hematopoietic stem cell epigenetics in the newborn infant: implications for future health? *Am L Obstet Gynecol.* 2014; 211:502e-508e.
30. Friso S, Carvajal CA, Fardella CE, Olivieri O. Epigenetics and arterial hypertension: the challenge of emerging evidence. *Transl Res.* 2015; 165(1):154-65.
31. Scherrer U, Rimoldi SF, Sartori C, Messerli FH, Rexhaj E. Fetal programming and epigenetic mechanisms in arterial hypertension. *Curr Opin Cardiol.* 2015; 30(4):393-397.
32. Mell B, Jala VR, Mathew AV, Byun J, Waghulde H, Zhang Y et al. Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat. *Physiol Genomics* 2015; 4:187-197.
33. Fernandes M, Ferraro A, Cardoso VC, Goldani M, Moura da Silva AA, Betiol H et al. Cesarean section as an independent risk factor for hypertension among young adults. *J Dev Orig Health Dis* 2015; 6:29.
34. Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev.* 2015; 73(Suppl 1):32-40.
35. Cardoso VC, Meritano J, Moura da Silva AA, Betiol H, Barbieri MA, Grandi C. Size at a birth and blood pressure in young adults: findings from a Brazilian birth cohort study. *Rev Saúde Pública* 2012; 46(6):978-87.

Figura 2. Fluxograma Amostral: número de crianças avaliadas ao nascimento e idade escolar na coorte de Ribeirão Preto, SP, 1994/2005-06.



Fonte: Coorte Ribeirão Preto, SP.

Tabela 1 - Tabela descritiva das crianças escolares da Coorte de Ribeirão Preto, por sexo e características socioeconômicas e perinatais.

CARACTERÍSTICAS	MASCULINO		FEMININO		TOTAL	
	f	%	f	%	f	%

Sexo	441	50,75	428	49,25	869	100,00
Idade Materna						
10 -19 anos	67	15,19	72	16,82	139	16,00
20 – 34 anos	316	71,66	301	70,33	617	71,00
≥ 35 anos	58	13,15	55	12,85	113	13,00
Cor			-			
Branca	245	55,56	236	55,14	481	55,35
Não Branca	196	44,44	192	44,86	388	44,65
Renda Familiar						
< 1 SM	22	5,12	16	3,79	38	4,46
1 SM → 4 SM	223	51,86	212	50,24	435	51,06
4 SM → 10 SM	128	29,77	141	33,41	269	31,57
> 10 SM	57	13,26	53	12,56	110	12,91
Escolaridade Materna			-			
Até 4 anos	48	12,06	50	12,41	98	12,23
5 – 8 anos	94	23,62	87	21,59	181	22,60
9 – 11 anos	172	43,22	160	39,70	332	41,45
12 ou mais anos	84	21,11	106	26,30	190	23,72
Tabagismo Materno						
Não	323	77,46	317	76,39	640	76,92
Sim	94	22,54	98	23,61	192	23,08
Tipo de Parto			-			
Vaginal	197	44,77	174	40,65	371	42,74
Cesáreo	243	55,23	254	59,35	497	57,26
Idade Gestacional						
A termo	316	71,66	309	72,20	625	71,92
Pré-termo limítrofe	93	21,09	90	21,03	183	21,06
Pré-termo	23	5,22	23	5,37	46	5,29
Pré-termo extremo	9	2,04	6	1,40	15	1,73
RCIU - Kramer						
Sem restrição	323	73,74	297	69,56	620	71,68
Com restrição	115	26,26	130	30,44	245	28,32

Tabela 2 - Análise multivariada das pressões arteriais sistólica e diastólica entre escolares de 10 e 11 anos de idade da coorte de Ribeirão Preto em 2005/06 em relação aos fatores perinatais.

PAS	Coef	IC 95%	p-valor*	PAD	Coef	IC 95%	p-valor*
RCIU	0,03	-0,16 ; 0,21	0,77	RCIU	-0,01;	-0,13; 0,11	0,88
Escolaridade materna				Escolaridade materna			

Até 4 anos	0,23	-0,06 ; 0,53	0,12	Até 4 anos	0,12	-0,08; 0,32	0,24
5 a 8 anos	0,06	-0,19 ; 0,31	0,62	5 a 8 anos	0,09	-0,08; 0,26	0,28
9 a 11 anos	0,13	-0,07 ; 0,35	0,20	9 a 11 anos	0,12	-0,03; 0,26	0,11
12 ou mais anos	Ref			12 ou mais anos	Ref		
Idade materna				Idade materna			
10 a 19 anos	-0,23	-0,46 ; 0,01	0,04	10 a 19 anos	-0,08	-0,23; 0,07	0,32
20 a 34 anos	Ref			20 a 34 anos	Ref		
35 ou mais anos	-0,04	-0,28 ; 0,20	0,72	35 ou mais anos	-0,06	-0,22; 0,10	0,49
Renda familiar	0,27	0,06 ; 0,48	0,01	Renda familiar	0,13	-0,01; 0,27	0,08
Tabagismo materno	0,05	-0,14 ; 0,25	0,60	Tabagismo mat	-0,08	-0,21; 0,05	0,23
TIPO DE PARTO	0,21	0,04 ; 0,38	0,02	TIPO DE PARTO	0,04	-0,07; 0,16	0,46
Escolaridade materna				Escolaridade			
Até 4 anos	0,16	-0,14 ; 0,46	0,30	Até 4 anos	0,11	-0,09; 0,31	0,28
5 a 8 anos	0,03	-0,22 ; 0,28	0,83	5 a 8 anos	0,09	-0,07; 0,26	0,28
9 a 11 anos	0,12	-0,09 - 0,33	0,27	9 a 11 anos	0,12	-0,02; 0,26	0,10
12 ou mais anos	Ref			12 ou mais anos	Ref		
Idade materna				Idade materna			
10 a 19 anos	-0,22	-0,44 ; 0,01	0,06	10 a 19 anos	-0,07	-0,22; 0,08	0,36
20 a 34 anos	Ref			20 a 34 anos	Ref		
35 ou mais anos	-0,05	-0,29 ; 0,19	0,67	35 ou mais anos	-0,06	-0,22; 0,10	0,48
Renda familiar	0,25	0,04 ; 0,46	0,02	Renda familiar	0,12	-0,02; 0,27	0,09
Tabagismo materno	0,09	-0,11 ; 0,28	0,38	Tabagismo materno	-0,07	-0,20; 0,06	0,27
IDADE GEST				IDADE GEST			
Pré-termo <37 sem	0,03	-0,18 ; 0,23	0,80	Pré-termo <37 sem	-0,12	-0,26; 0,02	0,10
Termo precoce 37 a<39	-0,07	-0,28 ; 0,14	0,51	Termo precoce	-0,08	-0,21 ; 0,06	0,29
A termo	Ref			A termo	Ref		
Pós - termo >=41 sem	-0,04	-0,33 ; 0,25	0,78	Pós-termo	-0,10	-0,30 ; 0,09	0,31
Escolaridade materna				Escolaridade			
Até 4 anos	0,24	-0,06 ; 0,53	0,11	Até 4 anos	0,13	-0,07 ; 0,32	0,21
5 a 8 anos	0,06	-0,19 ; 0,31	0,64	5 a 8 anos	0,11	-0,06 ; 0,27	0,21
9 a 11 anos	0,14	-0,08 ; 0,35	0,21	9 a 11 anos	0,12	-0,02 ; 0,27	0,08
12 ou mais anos	Ref			12 ou mais anos	Ref		
Idade materna				Idade materna			
10 a 19 anos	-0,24	-0,47 ; 0,01	0,04	10 a 19 anos	-0,07	-0,22 ; 0,08	0,38
20 a 34 anos	Ref			20 a 34 anos	Ref		
35 ou mais anos	-0,05	-0,29 ; 0,19	0,69	35 ou mais	-0,05	-0,21 ; 0,11	0,57
Renda familiar	0,27	0,06 ; 0,48	0,01	Renda familiar	0,12	-0,02 ; 0,26	0,09
Tabagismo materno	0,05	-0,14 ; 0,25	0,60	Tabagismo materno	-0,07	-0,20 ; 0,06	0,30
IMC	0,00	-0,05 ; 0,05	0,94	IMC	0,02	-0,01; 0,05	0,24
Escolaridade materna				Escolaridade			
Até 4 anos	0,24	-0,07 ; 0,54	0,13	Até 4 anos		-0,090 ; 0,32	0,27
5 a 8 anos	0,03	-0,23 ; 0,29	0,82	5 a 8 anos		-0,088 ; 0,26	0,33
9 a 11 anos	0,12	-0,10 ; 0,34	0,28	9 a 11 anos		-0,034 ; 0,26	0,13
12 ou mais anos	Ref			12 ou mais anos	Ref		
Idade materna				Idade materna			
10 a 19 anos	-0,24	-0,48 ; 0,01	0,04	10 a 19 anos	-0,07	-0,23 ; 0,08	0,36
20 a 34 anos	Ref			20 a 34 anos	Ref		
35 ou mais anos	-0,04	-0,30 ; 0,21	0,74	35 ou mais anos	-0,06	-0,23 ; 0,11	0,49
Renda familiar	0,26	0,04 ; 0,48	0,02	Renda familiar	0,13	-0,02 ; 0,28	0,09
Tabagismo materno	0,01	-0,20 ; 0,22	0,93	Tabagismo mat	-0,10	-0,23; 0,04	0,17
Escolaridade materna				Escolaridade			
Até 4 anos	0,26	-0,03 ; 0,55	0,08	Até 4 anos	0,12	-0,08 ; 0,32	0,23
5 a 8 anos	0,07	-0,18 ; 0,31	0,60	5 a 8 anos	0,10	-0,07 ; 0,27	0,23
9 a 11 anos	0,16	-0,06 ; 0,37	0,15	9 a 11 anos	0,12	-0,02 ; 0,27	0,09
12 ou mais anos	Ref			12 ou mais anos	Ref		
Idade materna				Idade materna			

10 a 19 anos	-0,22	-0,45 ;	0,00	0,051	10 a 19 anos	-0,07	-0,22 ;	0,08	0,37
20 a 34 anos	Ref				20 a 34 anos	Ref			
35 ou mais anos	-0,05	-0,29 ;	0,19	0,70	35 anos ou mais anos	-0,05	-0,21 ;	0,11	0,56
Renda familiar	0,25	0,04 ;	0,47	0,02	Renda familiar	0,12	-0,03 ;	0,26	0,11
Tabagismo materno	0,05	-0,15 ;	0,25	0,62	Tabagismo materno	-0,06	-0,19 ;	0,07	0,36

*Análise multivariada por regressão linear múltipla.

Tabela 3 - Análises por três modelos: dois de regressão linear múltipla, o primeiro baseado nas variáveis significativas da análise multivariada (renda familiar e escolaridade materna no nascimento) e o segundo nas variáveis apontadas pelo DAG (idade materna, escolaridade materna, renda familiar e tabagismo materno) e o terceiro por estimativa causal pelo inverso da probabilidade do peso, também com variáveis apontadas pelo DAG, do z-score da pressão

arterial sistólica (PAS) e da pressão arterial diastólica (PAD) no total da amostra e separadas por sexo.

ANÁLISE	MASCULINO			FEMININO			TOTAL		
	Coef	IC 95%	p-valor	Coef	IC 95%	p-valor	Coef	IC 95%	p-valor
RLM									
PAS	0,12	-0,10; 0,34	0,29	0,31	0,08; 0,55	0,01	0,23	0,07; 0,38	<0,01
PAD	0,04	-0,12; 0,19	0,64	0,14	-0,01; 0,28	0,07	0,07	-0,03; 0,18	0,17
RLMD									
PAS	0,11	-0,12; 0,34	0,36	0,31	0,08; 0,55	0,01	0,22	0,05; 0,38	0,01
PAD	0,02	-0,15; 0,19	0,79	0,14	-0,01; 0,28	0,06	0,07	-0,04; 0,18	0,23
MEC									
PAS	0,17	-0,09; 0,42	0,20	0,32	0,08; 0,56	0,01	0,25	0,08; 0,42	0,004
PAD	0,05	-0,16; 0,25	0,65	0,11	-0,04; 0,27	0,16	0,09	-0,03; 0,21	0,16

RLM: Regressão Linear Múltipla baseado na análise multivariada fatores perinatais

RLMD: Regressão Linear Múltipla baseado no DAG

MEC: Modelo de Estimativa Causal pela rotina teffects ipw

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A programação fetal por situações adversas no período fetal vem recentemente ganhando novas perspectivas por estudos experimentais de mecanismos epigenéticos. A prematuridade com a carga de estresse pré, peri e pós parto, teve associação positiva com a pressão arterial de escolares na cidade mais pobre, o que nos instiga a um novo olhar sobre como será a saúde destes futuros adultos.

Em Ribeirão Preto, por outro lado houve associação de nascer por cesariana com aumento dos níveis pressóricos em escolares. O parto cesáreo passou de procedimento salvador a cirurgia banalizada e conveniente, e talvez esta janela crítica de programação represente um fator preponderante para surgimento de doenças crônicas na vida futura. Pensar em reduzir a incidência de cesárea desnecessária há muito passou a ser problema de Saúde Pública, cada vez mais embasado em estudos que ligam este tipo de nascimento a doenças crônicas do adulto, com toda a sua implicação na carga global de doenças.

O momento do nascimento pode oferecer, assim, a esperança de oportunidade única de prevenção destas doenças e todo esforço deve ser envidado na difusão desse conhecimento.

REFERÊNCIAS

ALDRIDGE, P. D. *et al.* Who's talking to whom? Epithelial-bacterial pathogen interactions. **Molecular Microbiology**, Canadá, v. 55, n. 3, p. 655-63, 2005.

AFONSO-GRUNZ, F.; MÜLLER, S. Principles of miRNA-mRNA interactions: beyond sequence complementarity. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 72, p. 3127-3141, 2015.

ALEXANDER, B.T. Placental insufficiency leads to development of hypertension in growth-restricted offspring. **Hypertension**, Canadá, v. 41, n.1, p. 457-62, 2003.

ALEXANDER, B. T. *et al.* Fetal programming of hypertension. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, Maryland (US), v. 290, n. 1, p. 1-10, 2006.

ALEXANDER, B. T. *et al.* Renal denervation abolishes hypertension in low-birth-weight offspring from pregnant rats with reduced uterine perfusion. **Hypertension**, Canadá, v. 45, n. 1, p. 754-8, 2005.

ALMEIDA, S. *et al.* Significant differences in cesarean section rates between a private and a public hospital in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 12, p. 2909-18, 2008.

BARBOSA, G. P. *et al.* Parto cesáreo: quem o deseja? Em quais circunstâncias? = Cesarean sections: who wants them and under what circumstances? **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 6, p. 1611-20, 2003.

BARKER, D. J. The fetal and infant origins of disease. **European Journal of Clinical Investigation**, UK, v. 25, n. 1, p. 457-63, 1995.

BARKER, D. J. P. In utero programming of chronic disease. **Clinical Science**, London, v. 95, n. 2, p. 115-28, 1998.

BARKER, D. J. P. The developmental origins of adult disease. **The Journal of the American College of Nutrition**, Clearwater (EUA), v. 23, p. 588-95, 2004. Suplemento 6.

BARKER, D. J. P. et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. **The Lancet**, Amsterdam, v. 334, n. 8663, p. 577-80, 1989.

BARROS, A. J. D. et al. Patterns of deliveries in a Brazilian birth cohort: almost universal cesarean section for the better-off. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 45, n. 4, p. 635-43, 2011.

BARRIOS, V.; ESCOBAR, C. Hypertension and children: should we be aware? **Hypertension**, Canadá, v. 62, n. 6, p. 45, dez. 2013.

BELFORT M.B. et al. Size at birth, infant growth, and blood pressure at 3 years of age. **The Journal of Pediatrics**, v. 151, n. 6, p. 670-4, 2007.

BELFORT, M. B.; GILLMAN, M. W.; MCCORMICK, M. C. Prenatal and perinatal predictors of blood pressure at school age in former preterm, low birth weight infants. **Journal of Perinatology**, NY, v. 32, n. 4, p. 265-9, 2012.

BERTOTTO, M. L. et al. Association between weight gain in the first year of life with excess weight and abdominal adiposity at preschool age. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 30, n. 4, p. 507-12, 2012.

BIASUCCI, G. et al. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. **The Journal of the American College of Nutrition**, v. 138, n. 9, p. 1796-800, 2008.

BLUSTEN, J.; LIU, J. Time to consider the risks of caesarean delivery for long term child health. **The BMJ**, London, v. 350, n. 1, p. 410, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação Geral da Política de Alimentação e Nutrição. Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável. Brasília: MS, 2005.

BRANDT, K. G.; SAMPAIO, M. M. S.; CARNEIRO, M. C. J. Importância da microcefalia intestinal. **Pediatria**, São Paulo, v. 28, n. 2, p. 117-27, 2006.

CANÁRIO, H. Microbiota e cultura de arranque. **Nascer e Crescer**, Porto, v. 21, n. 3, p. 172-3, 2012.

CARDOSO, V. C. *et al.* Profile of three Brazilian birth cohort studies in Ribeirao Preto, SP and Sao Luis, MA. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto (SP), v. 40, n. 9, p. 1165-76, 2007.

CARDWELL, C. R. *et al.* Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. **Diabetologia**, Germany, v. 51, n. 5, p. 726-35, 2008.

CASANELLO, P; HERRERA, E. A.; KRAUSE, B. J. Epigenetic programming of cardiovascular disease by perinatal hypoxia and fetal growth restriction. In: **Hypoxia and Human Disease**. p. 329-47, 2017.

CHAN, P. Y. *et al.* The long-term effects of prematurity and intrauterine growth restriction on cardiovascular, renal and metabolic function. **International Journal of Pediatrics**, USA, v. 2010, p. 1-10, out. 2010.

CHEN, X.; WANG, Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: A systematic review and meta-regression analysis. **Circulation**, Dallas (TX), v. 117, n. 25, p. 3171-80, 2008.

CHO, C. E.; NORMAN, M. Cesarean section and development of the immune system in the offspring. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Amsterdam, v. 2008, n. 4, p. 249-54, 2013.

CLARK, R. H.; THOMAS, P.; PEABODY, J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. **Pediatrics**, EUA, v. 111, n. 5, p. 986-90, 2003.

CLEMENTE, J. C. *et al.* The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. **Cell Press**, Maryland (US) v. 148, n. 6, p. 1258-70, mar. 2012.

COHEN, E. *et al.* Intrauterine growth restriction: impact on cardiovascular development and function throughout infancy. **Pediatric Research**. v. 79, n.6, p. 821-30, 2016.

COSTA, J. S. D. *et al.* Prevalência de hipertensão arterial em adultos e fatores associados: um estudo de base populacional urbana em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 88, n. 1, p. 59-65, 2007.

COWLEY JR, A. W.; NADEAU J. H.; BACCARELLI, A. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on epigenetics and hypertension. **Hypertension**, v. 59, p. 899-905, 2012.

EL-KHODOR, B. F.; BOKSA, P. Long-term reciprocal changes in dopamine levels in prefrontal cortex versus nucleus acumens in rats born bay caesarean section compared vaginal birth. **Experimental Neurology**, Amsterdam, v. 145, n.1, p. 118-29, 1997.

FORSDAHL, A. Observations throwing light on the high mortality in the country of Finnmark. Is the righ mortality today a late effect of very poor living conditions in childhood and adolescence? **International Journal of Epidemiology**, USA, v. 31, n. 2, p. 302-8, 2002.

FOWDEN, A. L.; GIUSSANI, D. A.; FORHEAD, A. J. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, Maryland (US), v. 21, n. 1, p. 29-37, 2006.

FRANCO, M. C. P. *et al.* Vitamins C and E improve endothelial dysfunction in intrauterine-undernourished rats by decreasing vascular superoxide anion concentration. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, US, v. 42, n. 2, p. 211-7, 2003.

FRISO, S. *et al.* Epigenetics and arterial hypertension: the challenge of emerging evidence. **Translational Reseach**. v. 165, n.1, p. 154-65, jan. 2015.

GIBBONS, L. *et al.* Inequities in the use of cesarean section deliveries in the world. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Canadá, v. 206, p. 331-9, 2012.

GILBERT, J. S. *et al.* Maternal nutrient restriction in sheep: hypertension and decreased nephron number in offspring at 9 months of age. **The Journal of Physiology**, London, v. 565, n. 1, p. 137-47, 2005.

GILBERT, J. S.; NIJLAND, M. J. Sex differences in the developmental origins of hypertension and cardiorenal disease. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, Maryland (US), v. 295, n. 6, p. 1941, 2008.

GLOBAL HEALTH OBSERVATORY (GHO). Raised blood pressure: situation and trends. Disponível em: <<http://apps.who.int/gho/data/node.main.A875>>. Acesso em: 01 dez. 2016.

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**, US, v. 93, p. 1344-7, 2011.

GOLDANI, M. Z. *et al.* Cesarean section and increase body mass index in school children: two cohort studies from distinct socioeconomic background areas in Brazil. **Nutrition Journal**, London, v. 8, n. 9, 12-104, 2013.

GRIGORE, D.; OJEDA, N. B.; ALEXANDER, B. T. Sex differences in the fetal programming of cardiovascular disease. **Gender Medicine**, Amsterdam, v. 5, p. 121-32, 2008. Suplemento A.

HALES, C. N. *et al.* Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. **The BMJ**, London, v. 303, n. 6809, p. 1019-22, out. 1991.

HALFON, N. *et al.* Lifecourse health development: past, present, and future. **Maternal and Child Health Journal**, Germany, v. 18, n. 2, p. 344-65, 2014.

HEINDEL, J. J. *et al.* Developmental origins of health and disease: integrating environmental influences. **Endocrinology**, UK, v. 156, n.10, p. 3416-21, out. 2015.

HERRERA, E. A. *et al.* N-Acetylcysteine, a glutathione precursor, reverts vascular dysfunction and endothelial epigenetic programming in intrauterine growth restricted guinea pigs. **Journal of Physiology**, v. 595, n. 4, p. 1077-92, 2017.

HOFMAN, P. L. *et al.* Premature birth and later insulin resistance. **The New England Journal of Medicine**, Canadá, v. 351, p. 2179-86, 2004.

HORTA, B. L. *et al.* Birth by caesarean section and prevalence of risk factors for non-communicable diseases in young adults: a birth cohort study. **Plos One**, Califórnia, v. 8, n. 9, p. 1-9, 2013.

HUGHSON, M. D. *et al.* Hypertension, glomerular number, and birth weight in Africa Americans and white subjects in the southeastern United States. **Kidney International**, UK, v. 69, n. 4, p. 671-8, 2006.

HUH, S. Y. *et al.* Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study. **Archives of Disease in Childhood**, UK, v. 97, n. 7, p. 610-6, 2012.

HUXLEY, R. R.; SHIELL, A.W.; LAW, C. M. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. **Journal of Hypertension**, US, v. 18, n. 7, p. 815-31, 2000.

HYDE, M. J. *et al.* The health implications of birth by Caesarean section. **Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society Journal**, UK, v. 87. n. 1, p. 229-43, 2012.

ISOLAURI, E. Development of healthy gut microbiota early in life. **Journal of Paediatrics and Child Health**, NY, v. 48, n. 3, p. 1-6, 2012.

JAKOBSSON, H. E. *et al.* Decreased gut microbiota diversity, delayed bacteroidetes colonization and reduced Th1 response in infants delivered by caesarean section. **Gut Microbiota**, London, v. 63, n. 4, p. 599-66, 2014.

JENNINGS, J. R.; ZANSTRA, Y. Is the brain the essential in hypertension? **NeuroImage**. v.47, p. 914-21, 2009.

JIRTLE, R. L.; SKINNER, M. K. Environmental epigenomics and disease susceptibility. **Nature Reviews Genetics**, USA, v. 8, n. 4, p. 253-62, 2007.

JONG, F. *et al.* Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. **Hypertension**, Canadá, v. 59, n.2, p. 226-34, fev. 2012.

KAIKKONEN, M. U.; LAM, M. T.; GLASS, C. K. Non-coding RNAs as regulators of gene expression and epigenetics. **Cardiovascular Research**, v. 90, p. 430-40, 2011.

KAJANTIE, E. Fetal Origins of Stress-Related Adult Disease. **The New York Academy of Sciences**, NY, v. 1083, p. 11-27, 2006.

KRAMER, M. S. *et al.* Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6.5 y: evidence from a large randomized trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, US, v. 86, n. 6, p. 1717-21, 2007.

KRAUSE, B.; SOBREVIA, L.; CASANELLO, P. Epigenetics: new concepts of old phenomena in vascular physiology. **Curr Vasc Pharmacol**. v. 7, p. 513-20, 2009.

LECLERE, N. *et al.* Hypoxia-induced long-term increase of dopamine and tyrosine hydroxylase mRNA levels. **Prague Medical Report**, Praga, v. 105, n. 3, p. 291-300.

LI, H. T.; ZHOU, Y. B.; LIU, J. M. The impact of cesarean section on offspring overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Obesity**, UK, v. 37, n.7, p. 893-89, 2013.

LUO, Z. C. *et al.* Tracing the origins of “fetal origins” of adult disease: programming by oxidative stress? **Medical Hypotheses**, Amsterdam, v. 66, n. 1, p. 38-44, 2006.

LUYCKX, V. A. *et al.* Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. **The Lancet**, Amsterdam, v. 382, n. 9888, p. 273-83, 2013.

MARTINO, D. J.; PRESCOTT, S. L. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease. **Allergy**. EUA, v. 65, n. 1, p. 7-15, 2010.

MATOUK, C. C.; MARDSDEN, P. A. Epigenetic regulation of vascular endothelial gene expression. **Circulation Research**, v. 102, n. 8, p. 873-887, 2008.

MCMILLEN, I. C.; ROBINSON, J. S. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. **Physiological Reviews**, USA, v. 85, n. 2, p. 571-633, 2005.

MESQUITA, D. N. *et al.* Cesarean section is associated with increased peripheral and central adiposity in young adulthood: cohort study. **Plos One**, Califórnia, v. 8, n. 6, p. 66827, jun. 2013.

MEYER, K.; LUBO, Z. Fetal programming of cardiac function and disease. **Reproductive Sciences**, Califórnia, v. 14, n. 3, p. 209-16, 2007.

MILLER, N. M. *et al.* Stress responses at birth: determinants of cord arterial cortisol and links with cortisol response in infancy. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, Amsterdam, v. 112, n. 7, p. 921-6, 2005.

MITCHELL, E. K. *et al.* Nephron endowment and filtration surface area in the kidney after growth restriction of fetal sheep. **Pediatrics Research**, v. 55, n. 5, p.769-73, 2004.

MORAES, M. S.; GOLDENBERG, P. Cesáreas: um perfil epidêmico. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 3, p. 509-19, 2001.

MURPHY, S. K.; JIRTLE, R. L. Imprinting evolution and the price of silence. **BioEssays**, NY, v. 25, n. 6, p. 577-88, 2003.

NEU, J.; RUSHING, J. Cesarean versus vaginal delivery: Long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis. **Clinics in Perinatology**, Amsterdam, v. 38, n. 2, p. 321-33, 2011.

NIJLAND, M. J.; FORD, S. P.; NATHANIELSZ, P. W. Prenatal origins of adult disease. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, EUA, v. 20, n. 2, p. 132-8, 2008.

NORMAN, M. Pre-term birth: an emerging risk factor for adult hypertension? **Seminars in Perinatology**, Amsterdam, v. 34, n. 3, p. 183-7, 2010.

NUYT, A. M.; ALEXANDER, B. T. Developmental programming and hypertension. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, Boston, v. 18, n. 2, p. 144-52, 2009.

OJEDA, N. B.; GRIGORE, D.; ALEXANDER, B. T. Intrauterine growth restriction: fetal programming of hypertension and kidney disease. **Advances in Chronic Kidney Disease**, Amsterdam, v. 15, n. 2, p. 101-6, 2008.

OJEDA, N. B. Prenatal Programming of Hypertension: Role of Sympathetic Response to Physical Stress. **Hypertension**, Canadá, v. 61, n. 1, p. 16-7, 2013.

OKADA, H. *et al.* The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. **Clinical and Experimental Immunology**, US, v. 160, n. 1, p. 1-9, 2010.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). **Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDH-M)**. Nova York: ONU, 2007.

OSAVA, R. H. *et al.* Caracterização das cesarianas em centro de parto normal. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 45, n. 6, p. 1036-43, 2011.

PATAH, L. E. M.; MALIK, A. M. Modelos de assistência ao parto e taxa de cesárea em diferentes países. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 45, n. 1, p. 185-94, 2011.

PAYNE, J. A.; ALEXANDER, B. T.; KHALIL, R. A. Reduced endothelial vascular relaxation in growth-restricted offspring of pregnant rats with reduced uterine perfusion. **Hypertension**, Canadá, v. 42, p. 768-74, 2003.

PETRY, C. J. *et al.* Catecholamine levels and receptor expression in low protein rat offspring. **Diabetic Medicine**, EUA, v. 17, n. 12, p. 848-53, 2000.

PHILLIPS, J. *et al.* History of cesarean section associated with childhood onset of T1DM in Newfoundland and Labrador, Canada. **Journal of Environmental and Public Health**, USA, v. 2012, n. 635097, p 1-6, 2012.

PICO, C.; PALOU, A. Perinatal programming of obesity: an introduction to the topic. **Frontiers in Physiology**, Switzerland, v. 4, n. 1, p. 255-61, 2013.

REINHARDT, C.; REIGSTAD, C. S.; BÄCKED, F. Intestinal microbiota during infancy and its implications for obesity. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, US, v. 48, n. 3, p. 249-56, 2009.

RIBEIRO, A. M. *et al.* Baixo peso ao nascer e morbidade: associação causal ou casual? **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 340-48, 2015.

RONSMANS, C.; HOLTZ, S.; STANTON, C. Socioeconomic differentials in caesarean rates in developing countries: a retrospective analysis. **The Lancet**, Amsterdam, v. 368, n. 9546, p. 1516-23, 2006.

SANTOS, A. A. C. *et al.* Hipertensão arterial na criança e no adolescente. **Pediatria**. São Paulo, v. 25, n. 4, p. 174-83, 2003.

SHERRER, U. *et al.* Fetal programming and epigenetic mechanisms in arterial hypertension. **Current Opinion in Cardiology**, v. 30, p. 393-7, 2015.

SCHLINZIG, T. *et al.* Epigenetic modulation at birth-altered DNA-methylation in white blood cells after cesarean section. **Acta Paediatrica**, US, v. 98, n. 7, p. 1096-9, 2009.

SILVA, A. A. M. *et al.* Perinatal health and mother-child health care in the municipality of São Luis, Maranhão State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 6, p. 1413-23, 2001.

SMOLICH, J. J.; ESLER, M. D. Total body catecholamine kinetics before and after birth in spontaneously hypoxemic fetal lambs. **American Journal of Physiology**, US, v. 277, n. 5, p. 1313-20, 1999.

STEEN, E. *et al.* Preterm birth may be a larger risk factor for increased blood pressure than intrauterine growth restriction. **Acta Paediatrica**. v. 104, p. 1098-1103, 2014.

THAVAGNANAM, S. *et al.* A meta-analysis of the association between cesarean section and childhood asthma. **Clinical and Experimental Allergy**, EUA, v. 38, n. 4, p. 629-33, 2008.

VANDERHOOF, J. A.; YOUNG, R. J. Current and potential uses of probiotics. **Ann Allergy Asthma Immunology**, Amsterdam, v. 93, p. 33-7, 2004. Suplemento 3.

VIJAY-KUMAR, M. *et al.* Metabolic Syndrome and altered gut microbiota in mice lacking toll-like receptor 5. **Science**, Washington, v. 328, n. 5975, p. 228-31, 2010.

VILLAR, J. *et al.* Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America. **The Lancet**, Amsterdam, v. 367, n. 9525, p. 1819-29, 2006.

VOHR, B. R. *et al.* Early predictors of hypertension in prematurely born adolescents. **Acta Paediatrica**, US, v. 99, n. 12, p. 1812-8, 2010.

WEN, X. *et al.* Prenatal Factors for Childhood Blood Pressure Mediated by Intrauterine and/or Childhood Growth? **Pediatrics**, EUA, v. 127, n. 3, p. 713-21, 2011.

WILD, S. H.; BYRNE, C. D. Evidence for fetal programming of obesity with a focus on putative mechanisms. **Nutrition Research Reviews**, UK, v. 17, n. 2, p. 153-62, dez. 2004.

WILLIAMS, S. J. *et al.* Effects of maternal hypoxia or nutrient restriction during pregnancy on endothelial function in adult male rat offspring. **The Journal of Physiology**, US, v. 565.1, n. 1, p. 125-35, 2005.

WOODS, L. L. *et al.* Maternal protein restriction suppresses the newborn rennin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. **Pediatric Research**, UK, v. 49, n. 4, p. 460-7, 2001.

WOPEREIS, H. *et al.* The first thousand days: intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. **Pediatric Allergy and Immunology**, UK, v. 25, n. 5, p. 428-38, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Diet, nutrition and prevention of chronic diseases**. Geneva; WHO, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global status report on noncommunicable diseases 2010**. Geneva: WHO, 2011.

YEUNG, M. Y. Postnatal growth, neurodevelopment and altered adiposity after preterm birth-from a clinical nutrition perspective. **Acta Paediatrica**, US, v. 95, n. 8, p. 909-17, 2006.

YUAN, C. *et al.* Association between cesarean birth and risk of obesity in offspring in childhood, adolescence, and early adulthood. **JAMA Pediatrics**, Chicago, v. 170, n. 11, p. 1623-8, nov. 2016.

ZANARDO, V.; SOLDA, G.; TREVISANUTO, D. Elective cesarean section and fetal immune-endocrine response. **International Journal of Gynecology e Obstetrics**, Amsterdam, v. 95, n. 1, p. 52-3, 2006.

ZHOU, L. *et al.* Risk factors of obesity in preschool children in an urban area in China. **European Journal of Pediatrics**, Germany, v. 170, n. 11, p. 1401-6, 2011.

ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA – RIBEIRÃO PRETO

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

CAMPUS UNIVERSITÁRIO – MONTE ALEGRE
FONE: 602-1000 - FAX (016) 633-1144


Ribeirão Preto, 04 de agosto de 2004

Ofício nº 2165/2004
CEP/SPC

Senhor Professor:

O projeto de pesquisa intitulado: **“O IMPACTO DO TAMANHO AO NASCER NA MORBIDADE E NOS DESENVOLVIMENTOS FÍSICO, COGNITIVO, AFETIVO E PSICOLÓGICO DE CRIANÇAS BRASILEIRAS”**, foi analisado e **APROVADO “AD REFERENDUM”** em 04/08/2004, de acordo com o Processo HCRP nº 6828/2004. Lembramos que devem ser encaminhados a este CEP relatórios semestrais e relatório final da pesquisa.

Aproveito a oportunidade para apresentar a Vossa Senhoria protestos de estima e consideração.



PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimo Senhor
PROF. DR. MARCO ANTONIO BARBIERI
Depto. de Puericultura e Pediatria
Em mãos

ANEXO B - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA – SÃO LUÍS



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 Luís, 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:

18104105

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

ANEXO C – NORMAS PARA SUBMISSÃO DE TRABALHOS A REVISTA CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA



INSTRUÇÕES AOS AUTORES

- [Escopo e política](#)
- [Forma e preparação de manuscritos](#)

Escopo e política

Cadernos de Saúde Pública/Reports in Public Health (CSP) publica artigos originais com elevado mérito científico que contribuem com o estudo da saúde pública em geral e disciplinas afins. Desde janeiro de 2016, a revista adota apenas a versão on-line, em sistema de publicação continuada de artigos em periódicos indexados na base SciELO. Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções antes de submeterem seus artigos a CSP.

Como o resumo do artigo alcança maior visibilidade e distribuição do que o artigo em si, indicamos a leitura atenta da recomendação específica para sua elaboração. (leia mais – [link resumo](#)).

Não há taxas para submissão e avaliação de artigos.

A Revista adota o sistema Ephorous para identificação de plágio.

Os artigos serão avaliados preferencialmente por três consultores da área de conhecimento da pesquisa, de instituições de ensino e/ou pesquisa nacionais e estrangeiras, de comprovada produção científica. Após as devidas correções e possíveis sugestões, o artigo será aceito pelo Corpo Editorial de CSP se atender aos critérios de qualidade, originalidade e rigor metodológico adotados pela revista.

Os autores mantêm o direito autoral da obra, concedendo a publicação *Cadernos de Saúde Pública*, o direito de primeira publicação.

Forma e preparação de manuscritos

Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções abaixo antes de submeterem seus artigos a *Cadernos de Saúde Pública*.

1. CSP aceita trabalhos para as seguintes seções:

- 1.1 – Perspectivas: análises de temas conjunturais, de interesse imediato, de importância para a Saúde Coletiva (máximo de 1.600 palavras);
- 1.2 – Debate: análise de temas relevantes do campo da Saúde Coletiva, que é acompanhado por comentários críticos assinados por autores a convite das Editoras, seguida de resposta do autor do artigo principal (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);
- 1.3 – Espaço Temático: seção destinada à publicação de 3 a 4 artigos versando sobre tema comum, relevante para a Saúde Coletiva. Os interessados em submeter trabalhos para essa Seção devem consultar as Editoras;
- 1.4 – Revisão: revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à Saúde Coletiva, máximo de 8.000 palavras e 5 ilustrações. Toda revisão sistemática deverá ter seu protocolo publicado ou registrado em uma base de registro de revisões sistemáticas como por exemplo o PROSPERO (<http://www.crd.york.ac.uk/prospéro/>); as revisões sistemáticas deverão ser submetidas em inglês (leia mais – [LINK 3](#));
- 1.5 – Ensaio: texto original que desenvolve um argumento sobre temática bem delimitada, podendo ter até 8.000 palavras (leia mais – [LINK 4](#));
- 1.6 – Questões Metodológicas ([LINK 5](#)): artigos cujo foco é a discussão, comparação ou avaliação de aspectos metodológicos importantes para o campo, seja na área de desenho de estudos, análise de dados ou métodos qualitativos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações); artigos sobre instrumentos de aferição epidemiológicos devem ser submetidos para esta Seção, obedecendo preferencialmente as regras de Comunicação Breve (máximo de 1.700 palavras e 3 ilustrações);
- 1.7 – Artigo: resultado de pesquisa de natureza empírica (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações). Dentro dos diversos tipos de estudos empíricos, apresentamos dois exemplos: artigo de pesquisa etiológica ([LINK 1](#)) na epidemiologia e artigo utilizando metodologia qualitativa ([LINK 2](#));
- 1.8 – Comunicação Breve: relatando resultados preliminares de pesquisa, ou ainda resultados de estudos originais que possam ser apresentados de forma sucinta (máximo de 1.700 palavras e 3 ilustrações);
- 1.9 – Cartas: crítica a artigo publicado em fascículo anterior de CSP (máximo de 700 palavras);
- 1.10 – Resenhas: resenha crítica de livro relacionado ao campo temático de CSP, publicado nos últimos dois anos (máximo de

1.200 palavras).

2. Normas para envio de artigos

- 2.1 - CSP publica somente artigos inéditos e originais, e que não estejam em avaliação em nenhum outro periódico simultaneamente. Os autores devem declarar essas condições no processo de submissão. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico o artigo será desconsiderado. A submissão simultânea de um artigo científico a mais de um periódico constitui grave falta de ética do autor.
- 2.2 - Serão aceitas contribuições em Português, Inglês ou Espanhol.
- 2.3 - Notas de rodapé, de fim de página e anexos não serão aceitos.
- 2.4 - A contagem de palavras inclui somente o corpo do texto e as referências bibliográficas, conforme item 12.13.
- 2.5 - Todos os autores dos artigos aceitos para publicação serão automaticamente inseridos no banco de consultores de CSP, se comprometendo, portanto, a ficar à disposição para avaliarem artigos submetidos nos temas referentes ao artigo publicado.

3. Publicação de ensaios clínicos

- 3.1 Artigos que apresentem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem obrigatoriamente ser acompanhados do número e entidade de registro do ensaio clínico.
- 3.2 Essa exigência está de acordo com a recomendação do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME)/Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)/Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o Registro de Ensaios Clínicos a serem publicados a partir de orientações da OMS, do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) e do Workshop ICTPR.
- 3.3 As entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são:

- [Australian New Zealand Clinical Trials Registry](#) (ANZCTR)
- [ClinicalTrials.gov](#)
- [International Standard Randomised Controlled Trial Number](#) (ISRCTN)
- [Netherlands Trial Register](#) (NTR)
- [UMIN Clinical Trials Registry](#) (UMIN-CTR)

- [WHO International Clinical Trials Registry Platform](#) (ICTRP)

4. Fontes de financiamento

- 4.1** Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.
- 4.2** Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).
- 4.3** No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

5. Conflito de interesses

- 5.1** Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

6. Colaboradores

- 6.1** Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.
- 6.2** Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do [ICMJE](#), que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada. 4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra. Essas quatro condições devem ser integralmente atendidas.

7. Agradecimentos

- 7.1** Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem coautores.

8. Referências

- 8.1** As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (p. ex.: Silva ¹). As referências citadas somente em tabelas e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos [Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos](#).

Não serão aceitas as referências em nota de rodapé ou fim de página

- 8.2** Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).
- 8.3** No caso de usar algum *software* de gerenciamento de referências bibliográficas (p. ex.: EndNote), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

9. Nomenclatura

- 9.1** Devem ser observadas as regras de nomenclatura zoológica e botânica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

10. Ética em pesquisas envolvendo seres humanos

- 10.1** A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na [Declaração de Helsinkí](#) (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 e 2008), da Associação Médica Mundial.
- 10.2** Além disso, deve ser observado o atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada.
- 10.3** Artigos que apresentem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos deverão conter uma clara afirmação deste cumprimento (tal afirmação deverá constituir o último parágrafo da seção Métodos do artigo).
- 10.4** Após a aceitação do trabalho para publicação, todos os autores deverão assinar um formulário, a ser fornecido pela Secretaria Editorial de CSP, indicando o cumprimento integral de princípios éticos e legislações específicas.
- 10.5** O Conselho Editorial de CSP se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa.

11. Processo de submissão online

11.1 Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do sítio do Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos (SAGAS), disponível em: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/index.php>.

11.2 Outras formas de submissão não serão aceitas. As instruções completas para a submissão são apresentadas a seguir. No caso de dúvidas, entre em contato com o suporte sistema SAGAS pelo e-mail: csp-artigos@ensp.fiocruz.br.

11.3 Inicialmente o autor deve entrar no sistema SAGAS. Em seguida, inserir o nome do usuário e senha para ir à área restrita de gerenciamento de artigos. Novos usuários do sistema SAGAS devem realizar o cadastro em "Cadastre-se" na página inicial. Em caso de esquecimento de sua senha, solicite o envio automático da mesma em "Esqueceu sua senha? Clique aqui".

11.4 Para novos usuários do sistema SAGAS. Após clicar em "Cadastre-se" você será direcionado para o cadastro no sistema SAGAS. Digite seu nome, endereço, e-mail, telefone, instituição.

12. Envio do artigo

12.1 A submissão online é feita na área restrita de gerenciamento de artigos: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/index.php>. O autor deve acessar a "Central de Autor" e selecionar o link "Submeta um novo artigo".

12.2 A primeira etapa do processo de submissão consiste na verificação às normas de publicação de CSP. O artigo somente será avaliado pela Secretaria Editorial de CSP se cumprir todas as normas de publicação.

12.3 Na segunda etapa são inseridos os dados referentes ao artigo: título, título resumido, área de concentração, palavras-chave, informações sobre financiamento e conflito de interesses, resumos e agradecimentos, quando necessário. Se desejar, o autor pode sugerir potenciais consultores (nome, e-mail e instituição) que ele julgue capaz de avaliar o artigo.

12.4 O título completo (nos idiomas Português, Inglês e Espanhol) deve ser conciso e informativo, com no máximo 150 caracteres com espaços.

12.5 O título resumido poderá ter máximo de 70 caracteres com espaços.

12.6 As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5 no idioma original do artigo) devem constar na base da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

12.7 Resumo. Com exceção das contribuições enviadas às seções Resenha, Cartas ou Perspectivas, todos os artigos submetidos deverão ter resumo no idioma original do artigo, podendo ter no máximo 1.700 caracteres com espaço. Visando ampliar o alcance dos artigos publicados, CSP publica os resumos nos idiomas português, inglês e espanhol. No intuito de garantir um padrão de qualidade do trabalho, oferecemos gratuitamente a tradução do resumo para os idiomas a serem publicados.

12.8 Agradecimentos. Possíveis agradecimentos às instituições e/ou pessoas poderão ter no máximo 500 caracteres com

12.9 Na terceira etapa são incluídos o(s) nome(s) do(s) autor(es) do artigo, respectiva(s) instituição(ões) por extenso, com endereço completo, telefone e e-mail, bem como a colaboração de cada um. O autor que cadastrar o artigo automaticamente será incluído como autor de artigo. A ordem dos nomes dos autores deve ser a mesma da publicação.

12.10 Na quarta etapa é feita a transferência do arquivo com o corpo do texto e as referências.

12.11 O arquivo com o texto do artigo deve estar nos formatos DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text) e não deve ultrapassar 1 MB.

12.12 O texto deve ser apresentado em espaço 1,5cm, fonte Times New Roman, tamanho 12.

12.13 O arquivo com o texto deve conter somente o corpo do artigo e as referências bibliográficas. Os seguintes itens deverão ser inseridos em campos à parte durante o processo de submissão: resumos; nome(s) do(s) autor(es), afiliação ou qualquer outra informação que identifique o(s) autor(es); agradecimentos e colaborações; ilustrações (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

12.14 Na quinta etapa são transferidos os arquivos das ilustrações do artigo (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas), quando necessário. Cada ilustração deve ser enviada em arquivo separado clicando em "Transferir".

12.15 Ilustrações. O número de ilustrações deve ser mantido ao mínimo, conforme especificado no item 1 (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

12.16 Os autores deverão arcar com os custos referentes ao material ilustrativo que ultrapasse o limite.

12.17 Os autores devem obter autorização, por escrito, dos detentores dos direitos de reprodução de ilustrações que já tenham sido publicadas anteriormente.

12.18 Tabelas. As tabelas podem ter 17cm de largura, considerando fonte de tamanho 9. Devem ser submetidas em arquivo de texto: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text). As tabelas devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e devem ser citadas no corpo do mesmo. Cada dado na tabela deve ser inserido em uma célula separadamente, e dividida em linhas e colunas.

12.19 Figuras. Os seguintes tipos de figuras serão aceitos por CSP: Mapas, Gráficos, Imagens de satélite, Fotografias e Organogramas, e Fluxogramas.

12.20 Os mapas devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Nota: os mapas gerados originalmente em formato de imagem e depois exportados para o formato vetorial não serão aceitos.

12.21 Os gráficos devem ser submetidos em formato vetorial e serão aceitos nos seguintes tipos de arquivo: XLS (Microsoft Excel), ODS (Open Document Spreadsheet), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

12.22 As imagens de satélite e fotografias devem ser submetidas nos seguintes tipos de arquivo: TIFF (Tagged Image File Format) ou BMP (Bitmap). A resolução mínima deve ser de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5cm de largura. O tamanho limite do arquivo deve ser de 10Mb.

12.23 Os organogramas e fluxogramas devem ser submetidos em arquivo de texto ou em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format), ODT (Open Document Text), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

12.24 As figuras devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e devem ser citadas no corpo do mesmo.

12.25 Títulos e legendas de figuras devem ser apresentados em arquivo de texto separado dos arquivos das figuras.

12.26 Formato vetorial. O desenho vetorial é originado a partir de descrições geométricas de formas e normalmente é composto por curvas, elipses, polígonos, texto, entre outros elementos, isto é, utilizam vetores matemáticos para sua descrição.

12.27 Finalização da submissão. Ao concluir o processo de transferência de todos os arquivos, clique em "Finalizar Submissão".

12.28 Confirmação da submissão. Após a finalização da submissão o autor receberá uma mensagem por e-mail confirmando o recebimento do artigo pelos CSP. Caso não receba o e-mail de confirmação dentro de 24 horas, entre em contato com a Secretaria Editorial de CSP por meio do e-mail: csp-artigos@ensp.fiocruz.br.

13. Acompanhamento do processo de avaliação do artigo

13.1 O autor poderá acompanhar o fluxo editorial do artigo pelo sistema SAGAS. As decisões sobre o artigo serão comunicadas por e-mail e disponibilizadas no sistema SAGAS.

13.2 O contato com a Secretaria Editorial de CSP deverá ser feito através do sistema SAGAS.

14. Envio de novas versões do artigo

14.1 Novas versões do artigo devem ser encaminhadas usando-se a área restrita de gerenciamento de artigos do sistema SAGAS, acessando o artigo e utilizando o link "Submeter nova versão".

15. Prova de prelo

- 15.1 – A prova de prelo será acessada pelo(a) autor(a) de correspondência via sistema [<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>]. Para visualizar a prova do artigo será necessário o programa Adobe Reader ou similar. Esse programa pode ser instalado gratuitamente pelo *site* [<http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>].
- 15.2 – Para acessar a prova de prelo e as declarações, o(a) autor(a) de correspondência deverá acessar o *link* do sistema: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>, utilizando *login* e senha já cadastrados em nosso *site*. Os arquivos estarão disponíveis na aba “Documentos”. Seguindo o passo a passo:
- 15.2.1 – Na aba “Documentos”, baixar o arquivo PDF com o texto e as declarações (*Aprovação da Prova de Prelo, Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica) e Termos e Condições*);
- 15.2.2 – Encaminhar para cada um dos autores a prova de prelo e a declaração de *Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica)*;
- 15.2.3 – Cada autor(a) deverá verificar a prova de prelo e assinar a declaração *Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica)*;
- 15.2.4 – As declarações assinadas pelos autores deverão ser escaneadas e encaminhadas via sistema, na aba “Autores”, pelo autor de correspondência. O *upload* de cada documento deverá ser feito no espaço referente a cada autor(a);
- 15.2.5 – Informações importantes para o envio de correções na prova:
- 15.2.5.1 – A prova de prelo apresenta numeração de linhas para facilitar a indicação de eventuais correções;
- 15.2.5.2 – Não serão aceitas correções feitas diretamente no arquivo PDF;
- 15.2.5.3 – As correções deverão ser listadas na aba “Conversas”, indicando o número da linha e a correção a ser feita.
- 15.3 – As Declarações assinadas pelos autores e as correções a serem feitas deverão ser encaminhadas via sistema [<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/aceso/login>] no prazo de 72 horas.

[[Home](#)] [[Sobre esta revista](#)] [[Corpo editorial](#)] [[Assinaturas](#)]



Todo o conteúdo do periódico, exceto onde está identificado, está licenciado sob uma [Licença Creative Commons](#)

**Rua Leopoldo Bulhões, 1480
21041-210 Rio de Janeiro RJ Brazil
Tel.:+55 21 2598-2511**