

**FATORES DE RISCO COMPORTAMENTAIS E  
METABÓLICOS ASSOCIADOS A DEPRESSÃO, RISCO DE  
SUICÍDIO E FENÓTIPO DE RISCO VASCULAR EM  
ADOLESCENTES: COORTE RPS, SÃO LUÍS**

**SÃO LUÍS - MA  
OUTUBRO - 2021**

**JANAINA MAIANA ABREU BARBOSA**

**FATORES DE RISCO COMPORTAMENTAIS E METABÓLICOS ASSOCIADOS A  
DEPRESSÃO, RISCO DE SUICÍDIO E FENÓTIPO DE RISCO VASCULAR EM  
ADOLESCENTES: COORTE RPS, SÃO LUÍS**

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

Orientadora: Profa. Dra. Cecília Cláudia Costa Ribeiro  
Co-orientadora: Profa. Dra. Vanda Maria Ferreira  
Simões

São Luís

2021

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Abreu Barbosa, Janaina Maiana.

FATORES DE RISCO COMPORTAMENTAIS E METABÓLICOS ASSOCIADOS A DEPRESSÃO, RISCO DE SUICÍDIO E FENÓTIPO DE RISCO VASCULAR EM ADOLESCENTES: COORTE RPS, SÃO LUÍS / Janaina Maiana Abreu Barbosa. - 2021.

129 f.

Coorientador(a): Vanda Maria Ferreira Simões.

Orientador(a): Cecília Cláudia Costa Ribeiro.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2021.

1. Depressão. 2. Fatores de risco. 3. Pressão arterial. 4. Resistência à insulina. 5. Risco de suicídio. I. Costa Ribeiro, Cecília Cláudia. II. Ferreira Simões, Vanda Maria. III. Título.

**FATORES DE RISCO COMPORTAMENTAIS E METABÓLICOS ASSOCIADOS A  
DEPRESSÃO, RISCO DE SUICÍDIO E FENÓTIPO DE RISCO VASCULAR EM  
ADOLESCENTES: COORTE RPS, SÃO LUÍS**

Janaina Maiana Abreu Barbosa

Tese apresentada em 12 de Novembro de 2021 pela banca examinadora constituída dos seguintes membros:

**Banca Examinadora:**

---

Profa. Dra. Cecília Cláudia Costa Ribeiro  
Orientadora  
Universidade Federal do Maranhão

---

Profa. Dra. Vanda Maria Ferreira Simões  
Co-orientadora  
Universidade Federal do Maranhão

---

Prof. Dr. Alexandre Archanjo Ferraro  
Examinador Externo  
Universidade de São Paulo - USP  
Faculdade de Medicina da USP

---

Profa. Dra. Bernadete Jorge Leal Salgado  
Examinadora Externa ao PPGSC  
Universidade Federal do Maranhão

---

Profa. Dra. Maria Jacqueline Silva Ribeiro  
Examinadora Externa  
UNICEUMA

---

Prof. Dr. Antônio Augusto Moura Silva  
Examinador Interno  
Universidade Federal do Maranhão

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por permitir que mais um sonho se transformasse em realidade, pelas oportunidades que me concedeu e pelos caminhos que traçou para mim.

Aos meus pais Herbert Barbosa e Vera Lucia que sempre dedicaram as suas vidas para minha formação profissional. Agradeço o apoio, incentivo, amizade e amor que vocês sempre demonstram em pequenos gestos. Ao meu irmão Renato Barbosa, com quem sempre posso contar, obrigada pela torcida, pela amizade incondicional e cuidado que sempre teve comigo.

A minha orientadora, professora Cecília Claudia Costa Ribeiro, pela disponibilidade desde o mestrado, sempre me ensinando com prazer e dedicação, simplificando o que parecia tão complicado e esclarecendo as minhas dúvidas sempre de forma simples e objetiva.

A profa. Vanda Maria Ferreira Simões, minha coorientadora, obrigada pelas contribuições neste trabalho, por todo conhecimento compartilhado, principalmente sobre os transtornos mentais.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, por todo o conhecimento compartilhado. Especialmente, ao Professor Antônio Augusto, por sempre ser solícito, obrigada por suas contribuições nas reuniões, Seminários de Pesquisa e qualificação, é um privilégio aprender com o senhor.

A profa. Maria Jacqueline Silva Ribeiro, por suas contribuições na qualificação.

Ao Lucas Inarelli, pelo apoio e pelas palavras de confiança.

As minhas colegas de turma, pela troca de experiência e pelo companheirismo durante esses anos de formação.

As minhas amigas que compreenderam a minha ausência em inúmeros momentos e que foram solidárias durante este período.

A todos os adolescentes que participaram do segundo seguimento da coorte RPS, pela disposição em fornecer as informações necessárias para esta tese.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

“Se enxerguei mais longe, foi porque me apoiei sobre ombros de gigantes”.

*Isaac Newton*

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - <i>Continnum</i> da Doença Cardiovascular.....	16
<b>Figura 2</b> - <i>Continnum</i> do Diabetes Tipo 2.....	17
<b>Figura 3</b> - Mecanismo da resistência insulínica no tecido adiposo.....	17
<b>Figura 4</b> - Cadeia de eventos envolvidos na aterosclerose arterial coronariana.....	27
<b>Figura 5</b> - Modelo teórico proposto para analisar a associação entre os principais fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis e transtornos mentais em adolescentes. São Luís, Brasil.....	40
<b>Figura 6</b> - Modelo teórico proposto para analisar a associação entre <i>Fenótipo de Resistência à Insulina e Fenótipo de risco vascular</i> em adolescentes. São Luís, Brasil (2021).....	41

### ARTIGO 1

<b>Figura 1</b> - Modelo teórico proposto para analisar a associação entre os principais fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis e transtornos mentais em adolescentes. São Luís, Brasil (2021).....	62
--	----

### ARTIGO 2

<b>Figura 1</b> - Modelo teórico proposto para analisar a associação entre <i>Fenótipo de Resistência à Insulina e Fenótipo de Risco Vascular</i> em adolescentes. São Luís, Brasil (2021).....	88
<b>Figura 2</b> – Mecanismo da <i>lipogenesis de novo</i> .....	88

## LISTA DE TABELAS

### Tabelas do artigo 1

<b>Tabela 1</b> - Características socioeconômicas, comportamento de risco viciante, inatividade física, depressão e risco de suicídio de adolescentes de São Luís, Brasil (2021).....	59
<b>Tabela 2</b> - Índices de ajuste dos modelos de equações estruturais para associação entre os principais fatores de risco para doenças não transmissíveis e transtornos mentais em adolescentes. São Luís, Brasil (2021).....	60
<b>Tabela 3</b> - Carga fatorial, erro padrão e p-valor dos indicadores das variáveis latentes: Situação Socioeconômica Familiar e Comportamento de Risco Viciante. São Luís, Brasil (2021). ....	60
<b>Tabela 4</b> - Coeficientes padronizados, erros padrão e p-valores dos efeitos totais, diretos e indiretos das variáveis explanatórias sobre os múltiplos resultados. São Luís, Brasil (2021).....	61
<b>Supplemental Table 1</b> - Goodness-of-fit measures of the structural equation models. São Luís, Brazil (2021).....	63
<b>Supplemental Table 2</b> - Factor loading, standard error, and p-values of the indicators of latent variables (household socioeconomic status, substance use behaviors, unhealthy diet and healthy diet). São Luís, Brazil (2021).....	63
<b>Supplemental Table 3</b> - Standardized coefficient, standard error and p-values of the total and direct effects of the explanatory variables on multiple outcomes. São Luís, Brazil (2021).....	64
<b>Supplemental Table 4</b> - Standardized coefficients, standard errors and p-values of direct effects analysing the association between food consumption variables and “depression” and “suicide risk” São Luís, Brazil (2021).....	64

### Tabelas do artigo 2

<b>Tabela 1</b> - Características socioeconômicas e consumo de álcool de adolescentes de São Luís, Brasil (2021). ....	85
<b>Tabela 2</b> - Índices de ajuste dos modelos de equações estruturais para associação entre Fenótipo de Resistência à Insulina e Fenótipo de Risco Vascular em adolescentes. São Luís, Brasil (2021).....	85



<b>Tabela 3</b> - Carga fatorial, erro padrão e p-valor dos indicadores das variáveis latentes: <i>Situação Socioeconômica Familiar, Fenótipo de Resistência à Insulina e Fenótipo de Risco Vascular.</i> São Luís, Brasil (2021).....	86
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFC - Análise Fatorial Confirmatória

AUDIT - *Alcohol Use Disorders Identification Test*

CEB - Classificação Econômica Brasil

CFI - *Comparative Fit Index*

DCV - Doenças Cardiovasculares

DEXA - Densitometria por Dupla Emissão de Raios-X

DNT - Doenças Não Transmissíveis

DSM IV - Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais - Quarta Edição

ECG - Eletrocardiograma

EPIC - *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*

HDL - High Density Lipoprotein

HOMA - *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*

HPA - Hipotálamo-pituitária-adrenal

IMC - Índice da Massa Corporal

IMG - Índice de Massa Gorda

LDL - Low Density Lipoproteins

MEE - Modelagem de Equações Estruturais

M.I.N.I - *Mini International Neuropsychiatric Interview*

OMS - Organização Mundial da Saúde

PAS - Pressão Arterial Sistólica

PAD - Pressão Arterial Diastólica

PENSE - Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar

POF - Pesquisa de Orçamento Familiar

QFA - Questionário de Frequência Alimentar

RedCap - *Research Electronic Data Capture*

RMSEA - *Root Mean Square Error of Approximation*

SAPAC - *Self Administered Physical Activity Checklist*

SINASC - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos

TACO - Tabela Brasileira de Composição de Alimentos

TCLE - Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TG/HDL - Razão Triglicérides HDL

TLI - *Tucker-Lewis Index*

TyG - Índice Triglicérideos-Glicemia

UFMA - Universidade Federal do Maranhão

USDA - *Nutrient Database for Standard Reference*

VOP - Velocidade de Onda de Pulso

WLSMV - *Weighted Least Square Mean and Variance Adjusted*

BARBOSA, Janaina Maiana Abreu Barbosa. **Fatores de risco comportamentais e metabólicos associados a depressão, risco de suicídio e fenótipo de risco vascular em adolescentes: coorte RPS, São Luís, 2021.** Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 139p.

## RESUMO

A adolescência é um período sensível do desenvolvimento humano, e a maior exposição aos comportamentos de risco para as Doenças Não Transmissíveis (DNT), tais como tabagismo, inatividade física, dieta não saudável e uso nocivo do álcool, podem ter repercussões na saúde mental, na sensibilidade à insulina e diabetes, e no risco cardiovascular futuro. A presente tese é composta por dois artigos. No primeiro artigo, avaliou-se a associação dos principais fatores de risco para DNT com a depressão e o risco de suicídio por meio de modelagem de equações estruturais, considerando caminhos desencadeados pela vulnerabilidade social ou mediados pela obesidade. Trata-se de um estudo de base populacional realizado com 2.515 adolescentes de 18 e 19 anos pertencentes à Coorte RPS, de São Luís – MA. As exposições foram os fatores de risco para DNT: *Comportamento de Risco Viciante* (variável latente deduzida por variância compartilhada do uso de álcool, tabaco e drogas), inatividade física e componentes da dieta não saudável (açúcar de adição e gordura saturada). A obesidade foi avaliada como mediadora, pelo índice de massa gorda. Os desfechos foram depressão e risco de suicídio. O *Comportamento de Risco Viciante* (coeficiente padronizado CP = 0,304;  $p < 0,001$ ), maior consumo de açúcar de adição (CP = 0,094;  $p = 0,005$ ) e o sexo feminino (CP = 0,310;  $p < 0,001$ ) foram associados à depressão. O *Comportamento de Risco Viciante* (CP = 0,356;  $p < 0,001$ ), maior consumo de açúcar de adição (CP = 0,100;  $p = 0,012$ ) e o sexo feminino (CP = 0,207;  $p < 0,001$ ) também foram associados ao risco de suicídio. Comportamentos aditivos de risco para DNT foram associados à depressão e ao risco de suicídio em adolescentes, o que pode explicar os agrupamentos das DNT e transtornos mentais na vida adulta. No segundo artigo, investigou-se a associação entre o *Fenótipo da Resistência à Insulina* e *Fenótipo de Risco Vascular*. Trata-se de estudo transversal, com 2.515 adolescentes aos 18 e 19 anos, Coorte RPS, de São Luís – MA. Um modelo teórico foi proposto para avaliar a associação direta entre o *Fenótipo da Resistência à Insulina* e *Fenótipo de Risco Vascular* ao final da segunda década de vida, e caminhos indiretos partindo da vulnerabilidade social, consumo de álcool e gordura corporal nos jovens. A variável latente *Fenótipo da Resistência à Insulina* deduzida por variância compartilhada da razão Triglicerídeos HDL (TG/HDL), Índice Triglicerídeos-Glicemia (TyG)

e níveis de VLDL, e o *Fenótipo de Risco Vascular* deduzido por variância compartilhada da Pressão Arterial Sistólica, Pressão Arterial Diastólica e Velocidade de Onda de Pulso. A gordura corporal foi avaliada pelo índice de massa gorda, aferido por densitometria por dupla emissão de raios-X (DEXA). O *Fenótipo da Resistência à Insulina* foi diretamente associado ao *Fenótipo de Risco Vascular* no sexo masculino (CP=0,183;  $p < 0,001$ ) e feminino (CP=0,152;  $p < 0,001$ ). O *Fenótipo da Resistência à Insulina* também mediou a associação entre o maior índice de massa gorda com o *Fenótipo de Risco Vascular* tanto no sexo masculino (CP=0,054;  $p < 0,001$ ), quanto no feminino (CP=0,041;  $p < 0,001$ ). A associação do *Fenótipo da Resistência à Insulina e Fenótipo de Risco Vascular* em jovens é sugestiva de mecanismos fisiopatológicos comuns nos eventos precoces nos *continuums* do diabetes e cardiovascular, efeito não mediado pela gordura corporal.

**Palavras-chaves:** Fatores de risco. Depressão. Risco de suicídio. Pressão arterial. Resistência à insulina.

BARBOSA, Janaina Maiana Abreu Barbosa. **Behavioral and metabolic risk factors associated with depression, suicide risk and vascular risk phenotype in adolescents: RPS cohort, São Luís, 2021.** Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 139p.

## ABSTRACT

Adolescence is a sensitive period of human development, and greater exposure to risk behaviors for Non-Communicable Diseases (NCD), such as smoking, physical inactivity, unhealthy diet and harmful use of alcohol, can have repercussions on mental health, insulin sensitivity, diabetes and future cardiovascular risk. This thesis comprises two articles. In the first article, the association of the main risk factors for NCDs with depression and the risk of suicide was evaluated through structural equation modeling considering pathways triggered by social vulnerability or mediated by obesity. This is a population-based study carried out with 2,515 adolescents aged 18 and 19, belonging to the RPS Cohort, from São Luís – MA. Exposures were the main risk factors for NCDs: *Substance use behaviors* (latent variable deduced from the use of alcohol, tobacco and drugs), physical inactivity and components of the unhealthy diet (added sugar and saturated fat). The body fat index was evaluated by the fat mass index. Outcomes were depression and suicide risk. *Substance use behaviors* (standardized coefficient SC = 0.304; p < 0.001), higher consumption of added sugar (SC = 0.094; p = 0.005) and female gender (SC = 0.310; p < 0.001) were associated with depression. *Substance use behaviors* (SC = 0.356; p < 0.001), higher consumption of added sugar (SC = 0.100; p = 0.012) and female gender (SC = 0.207; p < 0.001) were also associated with the risk of suicide. Additive NCD risk behaviors have been associated with depression and suicide risk in adolescents, which may explain clustering of NCDs and mental disorders in adulthood. In the second article, the association between the *Insulin Resistance Phenotype* and *Vascular Risk Phenotype* was investigated. This is a cross-sectional study with 2,515 adolescents aged 18 and 19, Cohort RPS, from São Luís – MA. A theoretical model was proposed to assess the direct association between the *Insulin Resistance Phenotype* and *Vascular Risk Phenotype* at the end of the second decade of life, and indirect pathways starting from social vulnerability, alcohol consumption and body fat in young people. The latent variable *Insulin Resistance Phenotype* was formed by the HDL Triglycerides ratio (TG/HDL), Triglycerides-Glycemic Index (TyG) and VLDL levels and the *Vascular Risk Phenotype* was formed by the Systolic Blood Pressure, Diastolic Blood Pressure and Pulse Wave Velocity. Body fat was measured by the fat mass index, measured by

dual-emission X-ray densitometry (DEXA). The *Insulin Resistance Phenotype* was directly associated with the *Vascular Risk Phenotype* in males (SC=0.183;  $p < 0.001$ ) and females (SC=0.152;  $p < 0.001$ ) at the end of the second decade of life. The *Insulin Resistance Phenotype* mediated the association between the highest body fat index and the *Vascular Risk Phenotype* in males (SC=0.054;  $p < 0.001$ ) and females (SC=0.041;  $p < 0.001$ ). The association between Insulin Resistance Phenotype and Vascular Risk Phenotype in young people is suggestive of common pathophysiological mechanisms in early events on the diabetes and cardiovascular continuums, effect not mediated by body fat.

**Keywords:** Risk factors. Depression. Risk of suicide. Blood pressure. Insulin resistance.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2 OBJETOS</b> .....	20
<b>2.1 Objetivo geral</b> .....	20
<b>2.2 Objetivo específico</b> .....	20
2.2.1 Artigo 1.....	20
2.2.2 Artigo 2.....	20
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	21
<b>3.1 Epidemiologia do ciclo vital</b> .....	21
<b>3.2 Depressão e risco de suicídio em adolescentes</b> .....	22
3.2.1 Fatores comportamentais, depressão e risco de suicídio em adolescente.....	23
3.2.1.1 Consumo de açúcar de adição e gordura saturada.....	24
3.2.1.2 Uso de substâncias psicoativas: álcool, fumo e drogas.....	25
3.2.1.3 Inatividade física.....	26
<b>3.3 Continuum cardiovascular e do Diabetes Tipo 2</b> .....	27
3.3.1 Risco cardiovascular em adolescentes.....	28
3.3.1.1 Fatores metabólicos e risco cardiovascular.....	30
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	33
<b>4.1 Delineamento do estudo</b> .....	33
<b>4.2 População e amostra do estudo</b> .....	33
<b>4.3 Procedimentos de coleta de dados</b> .....	34
4.3.1 Variáveis estudadas .....	34
4.3.1.1 Variáveis do primeiro artigo.....	34
4.3.1.2 Variáveis do segundo artigo.....	37
<b>4.4 Modelo teórico proposto</b> .....	39
<b>4.5 Análise estatística</b> .....	41
<b>4.6 Aspectos éticos</b> .....	42
<b>5 RESULTADOS</b> .....	43
<b>5.1 Artigo 1</b> .....	42
<b>5.2 Artigo 2</b> .....	64
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	81
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	82
<b>APÊNDICE</b> .....	99
<b>ANEXOS</b> .....	101



## 1 INTRODUÇÃO

A adolescência é uma das fases na qual o desenvolvimento humano ocorre de forma mais rápida e formativa (OMS, 2017), sendo um período sensível que representa uma segunda “janela de oportunidades” ao desenvolvimento do cérebro (FUHRMANN; KNOLL; BLAKEMORE, 2015). É neste período em que muitos comportamentos de riscos se instalam ou se consolidam, com repercussões na saúde do adulto (OMS, 2017).

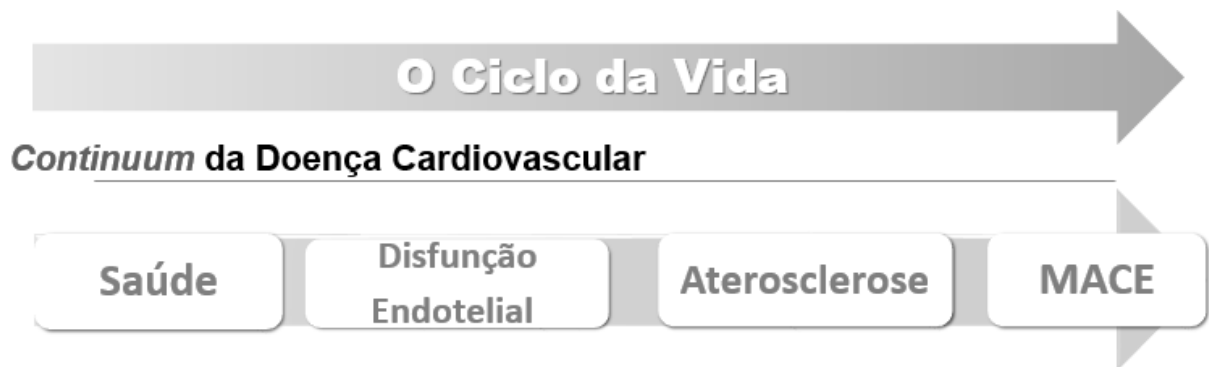
Os transtornos mentais frequentemente coexistem com as doenças não transmissíveis (DNT). Dentre os transtornos mentais, a depressão é a mais comum, com a maior carga global (WHO, 2017) e com forte tendência de ser classificada como uma DNT ocorrendo no âmbito mental (PRYOR; DA SILVA; MELCHIOR, 2017). Esta associação entre depressão e outras DNT parece ter sentido bidirecional (ANWAR; KUPPILI; BALHARA, 2017). Os determinantes sociais da pobreza parecem agir primeiro na depressão e aumentam o risco futuro de outras DNT (STEIN et al., 2019), e os efeitos colaterais do uso de antidepressivos podem resultar em ganho de peso (ANWAR; KUPPILI; BALHARA, 2017). Em direção oposta, as DNT aumentam a morbidade ou as drogas utilizadas no seu tratamento podem resultar em exacerbação dos sintomas psiquiátricos (BPS, 2010), com maior plausibilidade destes mecanismos operarem na vida adulta.

No contexto das relações bidirecionais entre depressão e outras DNT, a obesidade emerge como um fator de risco metabólico às DNT e aos transtornos mentais (SHARMA et al., 2019). Além disso, a obesidade é consistentemente associada à depressão, inclusive com associação bidirecional, meta-análises realizadas com estudos longitudinais mostrou que adolescentes com depressão têm risco 70% maior de se tornarem obesos e que adolescentes obesos têm risco de 40% de serem depressivos no futuro (MANNAN et al., 2016). Assim, nas relações complexas entre obesidade, depressão e DNT é plausível que haja envolvimento de fatores de risco comuns.

Os comportamentos de risco modificáveis para as DNT, como tabagismo, inatividade física, alimentação não saudável e uso nocivo do álcool (WHO, 2018) vêm sendo associados aos transtornos mentais. Fatores comportamentais dos adolescentes como consumo de bebida rica em açúcar de adição (JACOB; STUBBS; KOYANAGI, 2019; DANQING; LIXIAO; WENJIE, 2019), alimentos ricos em gordura saturada (MIKOLAJCZYK; ANSARI; MAXWELL, 2009; POZUELO et al., 2021), uso de substâncias psicoativas como tabaco, álcool e outras drogas (GOBBI et al., 2019; NYUNDO et al., 2020) e sedentarismo (DAVY VANCAMPFORT et al., 2018) são associados a depressão e risco de suicídio em adolescentes.

Estes fatores são também os principais fatores de risco para o Diabetes Tipo 2 e para as doenças cardiovasculares (DCV) (TATSUMI et al., 2018; KWAK et al., 2019; QIN et al., 2020).

As DCV são a principal causa de morte em todo o mundo (OMS, 2020), com longo período de indução de décadas entre as exposições de risco e os eventos cardiovasculares maiores (*Major Adverse Cardiac Event* - MACE) observados na vida adulta, tais como doença cardíaca coronária, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral. Ainda que os MACE dificilmente se manifestem em adolescentes, nos seus períodos de latência já estaria em curso uma cadeia de eventos mais precoces das DCV, que tem sido denominado *Continuum* Cardiovascular (DZAU; BRAUNWALD, 1989; DZAU et al., 2006) (Figura 1).

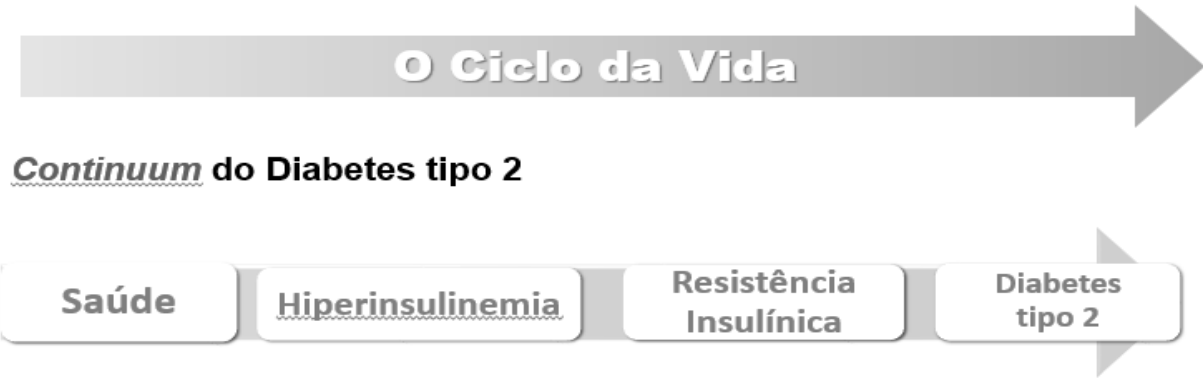


**Figura 1** - *Continuum* da Doença Cardiovascular.

Adaptado: Dzau e Braunwald (1991) e Dzau et al (2006).

Além das exposições comportamentais de riscos para DNT, os fatores de risco metabólicos como obesidade, hiperinsulinemia, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão também podem estar presentes em fases mais precoces do ciclo vital, e resultam em eventos cardiovasculares maiores na vida adulta (HAKSING et al., 2016; AGUIRRE et al., 2018; FOBIAN; ELLIOTT; LOUIE, 2018; ANDRADE et al., 2020). E de acordo com *American Heart Association*, o Diabetes Tipo 2 é considerado um fator de risco independente para as DCV (AHA, 1999).

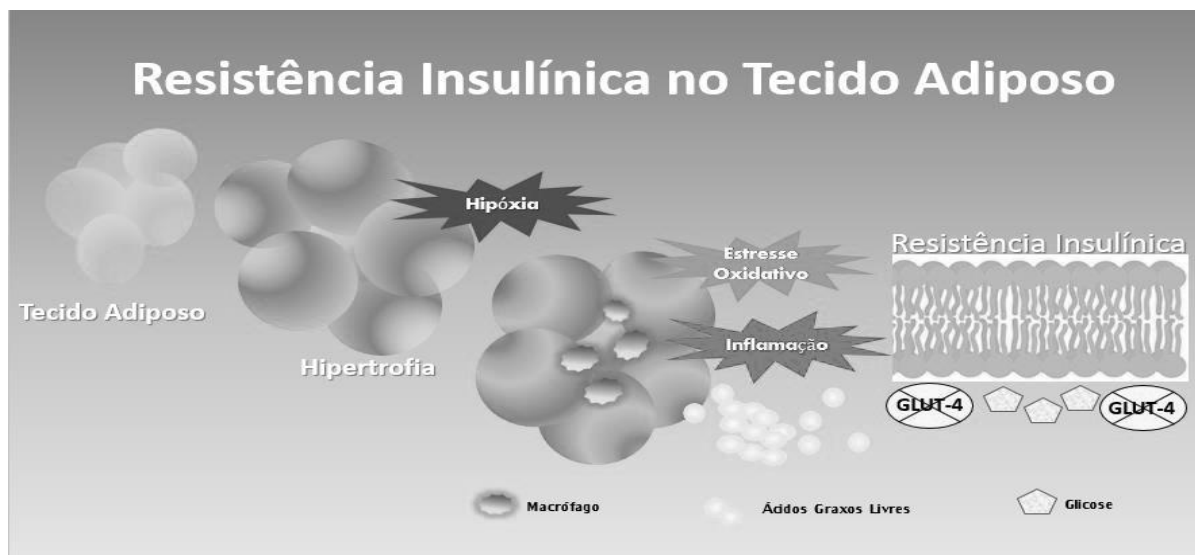
O Diabetes Tipo 2 também tem a característica de *Continuum*, desencadeado por respostas inflamatórias e estresse oxidativo, numa cascata de eventos progressivos envolvendo alterações da sinalização da insulina, mudanças no transporte de glicose, disfunção das células beta pancreáticas, estresse oxidativo e inflamação até o diagnóstico clínico do Diabetes Tipo 2 (SALTIEL; KAHN, 2001; KAHN; HULL, 2006) (Figura 2).



**Figura 2:** *Continuum* do Diabetes Tipo 2.

Adaptado: Saltiel e Kahn (2001) e Kahn e Hull (2006).

O início da hiperglicemia e do Diabetes Tipo 2 muitas vezes é precedido por muitos anos da resistência à insulina (ECKEL, 2011). A resistência à insulina é uma importante característica do Diabetes Tipo 2 e se desenvolve em vários órgãos, incluindo músculo esquelético, fígado, tecido adiposo e coração (BERGGREN et al., 2004; ASRIH; JORNAYVAZ, 2013) (Figura 3). Indivíduos com resistência à insulina frequentemente têm fatores de risco metabólicos, como excesso de lipoproteína de baixa densidade (LDL), diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídeos altos e hipertensão (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2021).



**Figura 3:** Mecanismo da resistência insulínica no tecido adiposo.

O excesso dos triglicerídeos no tecido adiposo branco, além de liberar ácidos graxos livres, resulta em hipertrofia do tecido adiposo o que pode levar a hipóxia e ao acúmulo de macrófagos no tecido. Os macrófagos são a principal fonte de mediadores inflamatórios para a inflamação (WEISBERG et al., 2003; XU et al., 2003) e podem diretamente induzir resistência à insulina inibindo a translocação do GLUT-4 para a membrana plasmática levando à perda da absorção de glicose dependente de insulina, resultando em resistência à insulina (ASRIH; JORNAYVAZ, 2013).

A associação entre resistência à insulina no aumento do risco cardiovascular envolve relações complexas, que podem ter caminhos direto, indireto com envolvimento da gordura corporal, ou outras causas comuns representadas por determinantes sociais e exposições de risco, como o consumo de álcool, que poderia induzir os eventos precoces dos *continuums* do diabetes e cardiovascular. Embora haja importantes lacunas nas evidências de intervenções para promoção e proteção da saúde em adolescentes (WHO, 2017), reconhecer os eventos precoces dos *continuums* do diabetes e cardiovascular já estão associados em jovens pode contribuir ao conhecimento de como estas associações se iniciam, e contribuir com medidas de prevenção dos eventos maiores destas doenças no futuro.

Em um estudo anterior realizado por nosso grupo de pesquisa foi proposto o *Fenótipo de Risco Vascular*, uma variável latente deduzida por variância compartilhada dos indicadores: valores da Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD) e Velocidade de Onda de Pulso carótida-femoral (VOP), representando as alterações vasculares em jovens relacionadas ao risco das DCV no futuro (AMARAL et al., 2020). O *Fenótipo de Risco Vascular* foi uma variável latente utilizada de forma contínua, não sendo necessária a utilização de um ponto de corte, sendo deduzida da correlação entre os três indicadores, reduzindo o erro de aferição na estimativa do risco cardiovascular em adolescentes. No presente estudo, além de utilizarmos o *Fenótipo de Risco Vascular*, propomos pioneiramente o *Fenótipo da Resistência à Insulina*, variável latente formada por variância compartilhada da razão Triglicérides HDL (TG/HDL), índice Triglicérides-Glicemia (TyG) e níveis de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), reduzindo a magnitude do erro de aferição dos marcadores precoces da resistência à insulina nos jovens.

Portanto, diante desse período sensível que representa a adolescência, e das alterações comportamentais e metabólicas que acontecem nesta fase da vida, este estudo assumiu duas hipóteses:

- Os principais fatores de risco para DNT estão associados à depressão e ao risco de suicídio na adolescência, o que pode explicar o agrupamento das DNT e transtornos mentais na vida adulta;
- Eventos precoces dos *continuums* do Diabetes e Cardiovascular estão associados entre si e explicados pelo risco metabólico, já sendo observável uma associação entre *Fenótipo da Resistência à Insulina* e *Fenótipo de Risco Vascular* em jovens.

Desta forma, a tese apresenta dois artigos:

**Artigo 1:** Behavioral risk factors for noncommunicable diseases associated with depression and suicide risk in adolescence. (Artigo aceito nos Cadernos de Saúde Pública, Fator de Impacto JCR 1.632, Qualis A2);

**Artigo 2:** Fenótipo da resistência à insulina está associado ao fenótipo de risco vascular ao final da segunda década de vida: estudo de base populacional. (Artigo a ser submetido a Diabetes Care, Fator de Impacto JCR 19.112, Qualis A1).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Analisar as associações entre os fatores de risco comportamentais e metabólicos para depressão, risco de suicídio e risco cardiovascular no final da segunda década de vida.

### **2.2 Objetivos específicos**

#### **2.2.1 Artigo 1**

Avaliar a associação dos principais fatores de risco para DNT com a depressão e o risco de suicídio por meio de modelagem de equações estruturais, considerando caminhos desencadeados pela vulnerabilidade social ou mediados pela obesidade.

#### **2.2.2 Artigo 2**

Investigar a associação direta entre o *Fenótipo da Resistência à Insulina* e *Fenótipo de Risco Vascular* ao final da segunda década de vida, e caminhos indiretos partindo da vulnerabilidade social, consumo de álcool e gordura corporal nos jovens.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Epidemiologia do ciclo vital

A epidemiologia do ciclo vital estuda os processos biológicos, comportamentais e psicossociais que ocorrem ao longo da vida dos indivíduos e estuda a saúde do adulto e o risco de adoecer a exposições físicas ou psicossociais que aconteceram durante a gravidez, infância, adolescência, nas etapas precoces da vida adulta ou através de gerações (KUH et al., 2004). A epidemiologia do ciclo vital tem como objetivo elaborar e testar modelos teóricos que postulem caminhos que liguem as exposições em diferentes fases do curso da vida a resultados posteriores de saúde (BEN-SHLOMO; KUH, 2002). Esses modelos exploram o tempo e as interações de exposições biológicas e psicossociais para identificar riscos e processos de proteção ao longo do ciclo vital (KUH et al., 2003; BUKA; ROSENTHAL; LACY, 2018).

A abordagem do curso da vida para a epidemia de doenças crônicas reconhecem a importância do tempo e o entendimento do sincronismo das relações causais entre exposição e desfecho dentro do curso individual da vida, através das gerações e nas tendências das doenças em nível populacional (LYNCH; SMITH, 2005). A importância do tempo é ilustrada pelo fato de que algumas doenças como as DCV têm longos períodos de latência, ou seja, elas se desenvolvem ao longo do tempo (ROSE, 1982).

Para Rothman (2002) o período de latência refere-se ao período entre o início da doença e detecção, e é uma característica da doença (início de sintomas) ou o sistema de saúde (diagnosticando a doença). Na epidemiologia do curso da vida, também é importante conhecer o conceito de período de indução, definido como o tempo entre a exposição e início do processo de doença, portanto, é uma característica de uma relação entre uma exposição específica e uma doença específica (ROTHMAN, 2002). O intervalo de tempo entre a exposição, o início da doença e o reconhecimento clínico (período de latência) sugerem que as exposições no início da vida estão envolvidas no início dos processos da doença antes das manifestações clínicas (LYNCH; SMITH, 2005).

Outros conceitos importantes para serem compreendidos, são os períodos crítico e sensível ao longo do curso de vida. Os períodos críticos referem-se a estágios específicos do desenvolvimento durante os quais a exposição a estímulos ambientais específicos pode conferir mudanças anatômicas ou funcionais permanentes com consequências para efeitos de longo prazo (KUH et al., 2003; BEN-SHLOMO; KUH, 2002). Assim, um período crítico é definido como uma janela de tempo limitada em que uma exposição pode ter efeitos adversos ou

protetores sobre desenvolvimento e consequente evolução da doença. Fora da janela de desenvolvimento não há risco excessivo de doença associado à exposição (SCOTT et al., 1986).

Por outro lado, os períodos sensíveis são momentos de rápida mudança individual, durante os quais um maior efeito de exposição a algum fator é mais forte em comparação com a exposição fora desse período, mas esse efeito pode ser modificado ou revertido. Assim, um período sensível na epidemiologia do curso de vida é um período de tempo em que uma exposição tem um efeito mais forte no desenvolvimento e no risco de doença subsequente do que teria em outras ocasiões. Fora do período de tempo, qualquer risco excessivo será mais fraco (KUH et al., 2003).

A adolescência é uma das fases mais rápidas e formativas do desenvolvimento humano (OMS, 2017) e pode ser considerada um período sensível uma vez que uma série de diferentes estágios de desenvolvimento ocorrem em diferentes períodos de tempo, e um período crítico específico pode não existir. Durante o período da adolescência a ocorrência de exposições ao risco tem como hipótese de ser importante na programação de sistemas biológicos e cognitivos (JASIK; LUSTIG, 2008; BLEIL et al., 2015). Diversos estudos relatam que as exposições precoces são importantes na doença coronariana, no AVC isquêmico e no Diabetes Tipo 2. A literatura já aponta que os precursores da aterosclerose, placas de gordura, já são evidentes nas artérias em idades jovens (BERENSON et al., 1998), assim como a resistência à insulina já está presente nos estágios precoces da vida (BRITO et al., 2020; ANDRADE et al., 2021). Portanto, é neste período em que muitos comportamentos de riscos se instalam ou se consolidam, com repercussões na saúde do adulto (OMS, 2017).

### **3.2 Depressão e risco de suicídio em adolescentes**

A depressão é um dos transtornos mentais mais comuns da atualidade (WHO, 2018), com alta prevalência e, frequentemente se inicia na infância ou na adolescência (WHO, 2017). É considerada um fator de risco para o suicídio, e suas taxas estão aumentando entre os adolescentes, sendo a segunda principal causa de morte entre jovens de 15 a 29 anos no mundo (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2018). O que coloca a depressão e o suicídio como uns dos principais problemas de saúde pública (WHO, 2018), pois apresentam altas taxas de reincidência (GLADSTONE; BEARDSLEE; O'CONNOR, 2011) e têm consequências que podem acompanhar a vida inteira do adolescente, de forma a debilitá-lo (PELKONEN et al., 2008). A prevalência de suicídio entre adolescentes de 10 a 19 anos no Brasil é de 8,25% (CICOGNA et al., 2019) e de depressão de 17% (MUNHOZ et al., 2015).



O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV-TR) diagnostica depressão indivíduos com humor deprimido ou irritável; diminuição de interesse/prazer; alteração de peso, apetite e sono; agitação ou retardo psicomotor; fadiga; sentimentos de inutilidade; culpa; dificuldade de pensamento e concentração, além de ideias recorrentes de morte e suicídio, assim como a duração dos sintomas e o prejuízo no funcionamento social (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

A depressão é responsável pela maior carga de incapacidade no mundo desenvolvido, reduzindo a capacidade funcional (MYKLETUN et al., 2006) e aumentando o risco de mortalidade precoce em causas de morte (MYKLETUN et al., 2009). Segundo a OMS, os transtornos depressivos custam à economia global US\$ 1 trilhão em perda de produtividade a cada ano (WHO, 2017).

O comportamento suicida é caracterizado por uma sequência de acontecimentos que tem como intencionalidade causar lesão em si mesmo para culminar com a própria morte, incluindo a ideação suicida, a tentativa de suicídio e o suicídio consumado (SILVA et al., 2019). A ideação suicida compreende pensamentos e planos sobre suicídio. O adolescente, devido a sua impulsividade, tem maiores chances da ideação suicida como um plano para executar a própria morte. E a tentativa de suicídio está relacionada com atos de automutilação que podem resultar em morte por enforcamento, afogamento, intoxicação exógena e disparo por armas de fogo (JANS et al., 2017).

### 3.2.1 Fatores comportamentais, depressão e risco de suicídio em adolescentes

A adolescência é uma fase importante que acontece várias modificações de comportamentos relacionadas à saúde, e também é um período que se adquire comportamentos de risco que podem permanecer ao longo da vida (DAW; MARGOLIS; WRIGHT, 2017; JORGE et al., 2017). Um estilo de vida não saudável é característico desta fase, sendo um importante fator de risco à saúde.

Em estudo transversal, de âmbito nacional e de base escolar, encontrou 5,7% dos adolescentes eram tabagistas e 18,8% já tinham experimentado o cigarro (FIGUEIREDO et al., 2016), 21% tinham consumido bebida alcoólica em pelo menos uma ocasião nos últimos 30 dias (COUTINHO et al., 2016) e 52,4% eram fisicamente inativos (BEZERRA et al., 2021). Dados da Pesquisa de Orçamento Familiar (POF 2017/2018) mostram que os adolescentes brasileiros apresentam maior consumo per capita de alimentos com qualidade nutricional inadequada, com maior consumo de biscoitos recheados, refrigerantes, lácteos, salgadinhos,

sanduíches e pizzas (BRASIL, 2020). Diversos estudos têm apontado que todos esses fatores comportamentais característicos da adolescência são associados a depressão e ao risco de suicídio (DAVY VANCAMPFORT et al., 2018; DANQING; LIXIAO; WENJIE, 2019; NYUNDO et al., 2020; POZUELO et al., 2021).

### 3.2.1.1 Consumo de açúcar de adição e gordura saturada

Componentes da dieta ocidentalizada, como bebidas ricas em açúcares de adição, *fast foods* e *salty snacks* já foram associados a depressão (KNÜPPEL et al., 2017; KANG; KIM; JE, 2018; DANQING; LIXIAO; WENJIE, 2019) e risco de suicídio (SOLNICK; HEMENWAY, 2014; JACOB; STUBBS; KOYANAGI, 2019). Resultados de meta-análises apontam quanto maior a quantidade de bebidas ricas em açúcares de adição maior é o risco de ter depressão (KANG; KIM; JE, 2018; DANQING; LIXIAO; WENJIE, 2019). Estudos de base populacional realizados com adolescentes encontraram uma associação positiva entre a frequência do consumo de bebidas ricas em açúcares de adição e comportamento suicida (PAN; ZHANG; SHI, 2011; SOLNICK; HEMENWAY, 2014; JACOB; STUBBS; KOYANAGI, 2019).

A relação do consumo de açúcares de adição com a depressão e o risco de suicídio pode ser explicada pelo efeito que as bebidas ricas em açúcares de adição exercem no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). Ratos alimentados com uma dieta rica em frutose durante a adolescência apresentaram comportamento semelhante à depressão na vida adulta, e uma maior reatividade do eixo HPA, fator de risco para depressão (HEIM et al., 2008; MCINNIS et al., 2014). Dietas ricas em açúcar também podem reduzir a proliferação neuronal induzindo o aumento da neurodegeneração (ZAINUDDIN; THURET, 2012).

Além disso, as bebidas ricas em açúcares de adição podem aumentar a inflamação sistêmica de baixo grau (de KONING et al., 2012; KOSOVA; AUINGER; BREMER, 2013), a qual vem sendo apontada como um mecanismo subjacente ao risco de depressão e comportamento suicida (BERK et al., 2013; MANNAN et al., 2016).

O consumo de açúcar de adição pode favorecer o desenvolvimento de desordem psiquiátricas em humanos via estresse oxidativo (WESTOVER; MARANGELL, 2002). A hiperglicemia persistente pode levar à síntese de espécies reativas de oxigênio (GIUGLIANO; CERIELLO; PAOLISSO, 1996), as quais têm efeitos neurotóxicos no cérebro (BECKHAUSER; FRANCIS-OLIVEIRA; DE PASQUALE, 2016). Além do estresse oxidativo e da inflamação, o consumo de bebidas açucaradas pode levar a resistência à insulina

(LANA; RODRÍGUEZ-ARTALEJO; LOPEZ-GARCIA, 2014), que também é um fator de risco conhecido para depressão (LEE et al., 2017; BRUCE et al., 2018) e comportamento suicida (KOPONEN et al., 2015).

A literatura aponta que o consumo de açúcar de adição também é um comportamento que induz ao vício, agindo de forma bem similar às drogas viciantes (WISS; AVENA; RADA, 2018). O consumo de açúcar de adição tem correlação com outros comportamentos viciantes como etilismo, tabagismo e drogas ilícitas (LEE et al., 2017; GABRY et al., 2017) e a exposição a estas substâncias viciantes estão também associadas a depressão e risco de suicídio (BORGES et al., 2017; FERREIRA et al., 2019).

Outros componentes da dieta ocidentalizada, como *fast food* e alimentos processados, também estão associados a depressão e risco de suicídio (MIKOLAJCZYK; EL; MAXWELL, 2009; SANCHEZ-VILLEGAS et al., 2011). Mikolajczyk, El e Maxwell (2009) encontraram associação positiva entre o consumo de *fast food*, *salty snacks* e doces com os sintomas de depressão. Zahedi et al (2014) observaram associação significativa entre crianças e adolescentes iranianos que consumiam *junk food* uma vez ao dia com problemas de saúde mental independentemente da idade, do Índice da Massa Corporal (IMC), tempo de tela, status socioeconômico, atividade física e história familiar. Esses alimentos são risco para o aumento de peso na adolescência (JUUL et al., 2018); e são frequentemente consumidos em conjunto com as bebidas ricas em açúcar (RAUBER et al., 2019).

### 3.2.1.2 Uso de substâncias psicoativas: álcool, fumo e drogas

O uso de substâncias psicoativas entre os adolescentes cresce progressivamente no Brasil e no mundo. O álcool é considerado uma droga psicotrópica, frequentemente utilizado entre os adolescentes (WHO, 2014), tornando-se uma substância com grande potencial de afetar a saúde psíquica. O cigarro é a segunda substância mais consumida pelos adolescentes, ficando atrás apenas do consumo de álcool (WHO, 2012). A exposição ao tabaco provoca inúmeras implicações à saúde física e mental ao adolescente (NOGUEIRA; FUMO; SILVA, 2004), além do maior risco de dependência química devido à exposição precoce à nicotina (BARRETO et al, 2014). As drogas ilícitas, maconha, cocaína, LSD, crack e heroína não são permitidas por lei, inclusive no Brasil, mas despertam curiosidade entre os adolescentes, sendo alto o percentual de experimento nessa fase da vida (FARIA-FILHO et al., 2015).

Com início do consumo precoce, o uso de substâncias psicoativas está associado a uma série de problemas mentais, incluindo a depressão e o risco de suicídio (BORGES et al., 2017;

FERREIRA et al., 2019; PENGPID; PELTZER, 2019). Entretanto, a associação entre uso de substâncias psicoativas com a depressão e risco de suicídio pode ser também no sentido inverso; onde indivíduos deprimidos estão em maior risco de uso de cigarro (CHAITON et al., 2009) e consumo de álcool (PEDRELLI et al., 2016). Como mecanismo explicativo, o tabagismo leva à desregulação do eixo HPA e à hipersecreção de cortisol (ROSE et al., 2001; KOOB et al., 2002), podendo induzir a depressão (ROSE et al., 2001).

### 3.2.1.3 Inatividade física

As novas Diretrizes da OMS publicadas em 2020 sobre atividade física recomendam pelo menos uma média de 60 minutos por dia de atividade aeróbica moderada a vigorosa para adolescentes. A atividade física regular é importante para prevenir e controlar doenças cardíacas, Diabetes Tipo 2 e câncer, além de reduzir sintomas de depressão e ansiedade (WHO, 2020b).

Dados da OMS mostram que quatro em cada cinco adolescentes não praticam atividade física suficiente (OPAS/OMS, 2020). O baixo nível de atividade física é um fator de risco modificável para o aparecimento da depressão (HALLGREN et al., 2017). Revisões sistemáticas sugerem que a atividade física é um fator de proteção para o início da depressão (TEYCHENNE; BALL; SALMON, 2008; MAMMEN; FAULKNER, 2013). Uma meta-análise incluindo 49 estudos de coorte prospectivo encontrou que a atividade física teve um efeito protetor contra o surgimento de depressão em jovens, adultos e idosos (SCHUCH et al., 2018). E a atividade física sistematizada também pode reduzir os sintomas de depressão em indivíduos depressivos (SCHUCH et al., 2016).

A literatura ainda aponta que o comportamento sedentário e a inatividade física também estão associados a depressão, uma meta-análise encontrou que pessoas sedentárias têm risco 1,14 de se tornar depressivo (ZHAI; ZHANG; ZHANG, 2015). O risco de suicídio também está associado a inatividade física, sendo mais frequente em adolescentes que usam tabaco, álcool e são fisicamente inativos (KUMAR et al., 2020).

O exercício físico possui vários benefícios na saúde mental, pois aumenta a neurogênese, reduz a inflamação e os níveis de marcadores oxidantes (SCHUCH et al., 2016), além de ativar o sistema endocanabinóide (BRELLENTHIN et al., 2017). Pessoas com depressão têm diminuição do volume do hipocampo e dos níveis de marcadores da neurogênese, além de ter níveis aumentados de proteínas inflamatórias e marcadores oxidantes (LINDQVIST et al., 2017). A atividade física pode regular estas alterações, aumentando o volume do

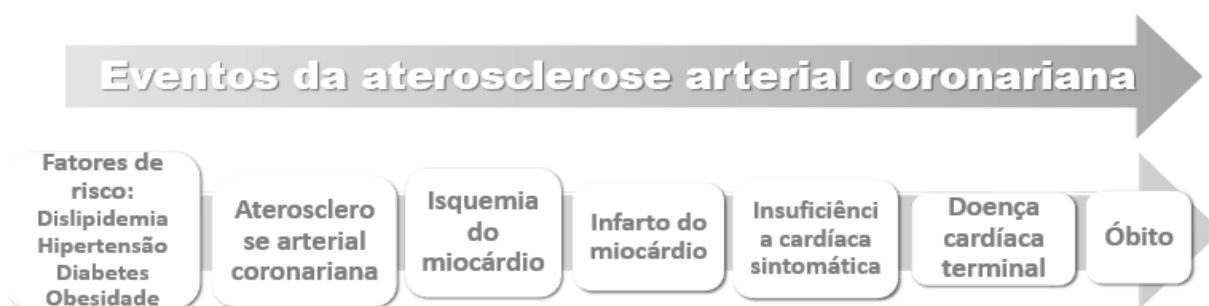
hipocampo (ERICKSON; LECKIE; WEINSTEIN, et al., 2014) e os níveis de neurogênese (SZUHANY; BUGATTI; OTTO, 2015), além de ajustar o desequilíbrio entre marcadores anti-inflamatórios e pró-inflamatórios (TOUPS et al., 2014) e oxidantes (LAVEBRATT et al., 2017). Além disso, a atividade física pode aumentar a autoestima do indivíduo (CAIRNEY et al., 2009).

### 3.3 *Continuum* cardiovascular e do Diabetes Tipo 2

No final da década de 80, a principal causa de óbito nos Estados Unidos era por causa da aterosclerose arterial coronariana, então em 1989, os principais pesquisadores cardiologistas na área clínica e epidemiológica se reuniram em um workshop intitulado “Frontiers in Cardiovascular Therapy and Cardiac Protection - resolved and unresolved issues”. Este grupo de pesquisadores, liderados por Victor Dzau e Eugene Braunwald avaliaram as evidências associadas à aterosclerose e enfatizaram a importância do início da identificação precoce e de seus fatores associados ao desenvolvimento e progressão (DZAU; BRAUNWALD, 1991).

A proposta era ter um modelo que associasse uma cadeia sequencial de eventos etiopatofisiológicos que envolvessem fatores de risco e alterações causadas por esses fatores no coração e na circulação coronária, que resultavam em insuficiência cardíaca e progressão ao óbito (Figura 4) (DZAU et al., 2006; DZAU et al., 2006).

Com o progresso nos estudos da biologia molecular e celular foi possível compreender o papel do estresse oxidativo na disfunção endotelial e do óxido nítrico na aterosclerose arterial coronariana (ROSS, 1999). Então, em 2006 o modelo de *continuum* cardiovascular foi proposto por Victor Dzau e Eugene Braunwald, no qual é um modelo fisiopatológico que tem como pressuposto que vários fatores de riscos para as DCV se associam e desencadeiam uma cascata de eventos progressivos e conduzem aos estágios finais da DCV (DZAU et al., 2006; DZAU et al., 2006).



**Figura 4:** Cadeia de eventos envolvidos na aterosclerose arterial coronariana.

Adaptado: Dzau e Braunwald (1991).

Com o passar dos anos, observou-se um aumento das doenças isquêmicas do miocárdio em populações com baixa incidência de aterosclerose arterial coronariana, e que a doença isquêmica do coração não estava apenas associada à aterosclerose, mas também à doença vascular do envelhecimento. Essa descoberta levou a construção de um outro modelo, o *continuum* do envelhecimento vascular, por O'Rourke, Safar e Dzau (2010). Com esse modelo passou-se a focar em tratamentos preventivos para os fatores de risco da aterosclerose arterial coronariana e a busca por terapias capazes de prevenir o dano endotelial causado por lesões vasculares durante o envelhecimento e modulação do estresse oxidativo (MESQUITA et al., 2016).

O diabetes mellitus é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia devido a uma resposta deficiente dos tecidos à insulina ou deficiência na secreção da insulina. O Diabetes Tipo 2, caracteriza-se pela produção insuficiente de insulina, pelo pâncreas, ou pela incapacidade do organismo de utilizar a insulina produzida de forma eficiente (ADA, 2007).

O Diabetes Tipo 2, frequentemente não é diagnosticado por muitos anos, dessa forma, a medida que a hiperglicemia se desenvolve gradualmente as pessoas não percebem os sintomas clássicos de diabetes. Na maioria dos indivíduos que desenvolvem Diabetes Tipo 2, a resistência à insulina começa e progride muitos anos antes do desenvolvimento do diabetes (WEYER et al., 1999), caracterizando o *continuum* da doença.

A hipótese de um *continuum* fisiopatológico fundamenta-se no princípio de que para o desenvolvimento do Diabetes Tipo 2 em um determinado indivíduo, é necessário a interação de fatores desencadeantes (obesidade, inatividade física e alimentação inadequada) com a sua base individual de suscetibilidade (determinantes genéticos) (GARBER et al., 2008), além do envolvimento do estresse oxidativo e das respostas inflamatórias, que ocorrem numa cascata de eventos progressivos envolvendo alterações nas vias da sinalização da insulina, mudanças no transporte de glicose, disfunção das células beta pancreática até o diagnóstico clínico do Diabetes Tipo 2 (SALTIEL; KAHN, 2001; KAHN; HULL, 2006). Em todo o *continuum* da doença, as intervenções no estilo de vida são um componente essencial do tratamento (FRANZ, 2007).

### 3.3.1 Risco cardiovascular em adolescentes

De acordo com as Estimativas Globais de Saúde de 2019, as DNT constituem sete das 10 principais causas de morte no mundo (WHO, 2020). As DNT se desenvolvem no decorrer da vida como consequência de um conjunto de fatores como tabagismo, inatividade física,

alimentação não saudável e uso nocivo de álcool que são apontados pela OMS como os principais fatores de risco modificáveis para a maioria das DNT (WHO, 2018).

As DCV são consideradas as principais DNT, e são a principal causa de mortalidade dos últimos 20 anos (WHO, 2020). Muitas das vezes as DCV só se manifestam clinicamente na idade adulta, mas ultimamente observa-se que crianças e adolescentes estão cada vez mais expostos aos fatores de risco cardiovascular (FARIAS et al., 2011; HAKSING et al., 2016).

A literatura aponta que o processo de aterosclerose tem início na infância, antes dos sintomas clínicos serem percebidos. O acúmulo de células espumosas contendo lipídios podem começar a se aderir na aorta por volta dos 3 anos de idade, enquanto nas coronárias, as estrias gordurosas começam a aparecer no início da adolescência (GENOVESI et al., 2019). Com o tempo, essas estrias gordurosas formam placas de ateroma que podem se romper, levando a diferentes processos isquêmicos, como o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular encefálico (CAMACHO et al., 2007).

É possível que o início precoce da aterosclerose esteja relacionado a fatores comportamentais, os adolescentes estão cada vez mais expostos a um estilo de vida não saudável. Um estudo transversal de base populacional realizado com 2.400 estudantes de 12 a 17 anos na cidade de Recife - PE analisou os comportamentos relacionados ao estilo de vida de adolescentes e encontrou que os principais domínios responsáveis por um estilo de vida não saudável foram comportamentos alimentares inadequados e a inatividade física, seguidos pelo consumo de álcool e tabagismo (BEZERRA et al., 2021).

O consumo de alimentos industrializados como salsichas e outras carnes processadas, biscoitos recheados e bebidas ricas em açúcar de adição, torna-se cada vez mais frequente na dieta dos adolescentes brasileiros (BRASIL, 2020), caracterizando uma alimentação densamente energética e pobre em vitaminas e minerais. Pesquisa que acompanhou o hábito alimentar de 600 adolescentes, identificou que 90,9% consumiam refrigerantes, 95,4%, doces, e 89,6%, alimentos gordurosos (ZANINI et al., 2013). A Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PENSE) de 2015 teve como objetivo identificar e analisar os padrões alimentares de 10.926 crianças e adolescentes, observaram um maior consumo de alimentos marcadores de uma alimentação não saudável como refrigerantes, guloseimas e salgados fritos e ultraprocessados (MAIA et al., 2018).

Ressalta-se que tanto o excesso do consumo de sódio quanto o excesso de açúcar adição estão associados com o aumento de fatores adversos da saúde cardiovascular em adolescentes, especificamente níveis elevados de pressão diastólica e triglicérides (KELL et al., 2014).

Nas últimas décadas, tem se observado um aumento do consumo de bebidas alcoólicas em adolescentes. O consumo de álcool por longo período de tempo já foi apontado como um importante fator de risco cardiovascular relacionado à prevalência de DCV em adolescentes (FREITAS et al., 2012). Segundo Sociedade Brasileira de Cardiologia, a ingestão de bebidas alcoólicas aumenta a pressão arterial e está relacionada com o estresse oxidativo, respostas inflamatórias e dislipidemia (LAHTI-KOSKI et al., 2002; PARKER; KIM; GAO, 2018; YU-JIN et al., 2016).

O consumo de álcool e o tabagismo são associados de forma independente às DCV (CHEN et al., 2017; ŚLIWIŃSKA-MOSSOŃ; MILNEROWICZ, 2017). O fumo resulta em radicais livres, interferem na homeostase vascular e no funcionamento adequado do endotélio vascular (SLIWIŃSKA-MOSSOŃ et al., 2013; ŚLIWIŃSKA-MOSSOŃ et al., 2015), também aumenta a inflamação / estresse oxidativo (ŚLIWIŃSKA-MOSSOŃ et al., 2012), além de prejudicar diretamente a função das células  $\beta$  (MILNEROWICZ et al., 2007), aumentando a resistência à insulina (SEET et al., 2012) e dislipidemia (GODSLAND; WALTON, 1992; BATTA et al., 2014).

A inatividade física é associada às principais DNT como Diabetes Tipo 2 e DCV (LEE et al., 2012). Dados de um estudo de coorte mostram que o estilo de vida fisicamente inativo persistente desde a infância está associado a um perfil de risco cardiometabólico desfavorável na idade adulta (KALLIO et al., 2021). Estudo epidemiológico, realizado em escolas públicas estaduais da cidade de São José - SC com 1.029 adolescentes de 15 a 19 anos, observaram que 52% dos adolescentes tinham deslocamento passivo, ou seja, tinham uma elevada prevalência de inatividade física no deslocamento para a escola.

### 3.3.1.1 Fatores metabólicos e risco cardiovascular

Os fatores de risco metabólicos que estão associados ao aumento do risco de desenvolvimento de DCV, incluem baixos níveis de HDL, triglicerídeos e LDL elevados, resistência à insulina e níveis elevados de pressão arterial (CANNON, 2007).

A dislipidemia é caracterizada por distúrbios metabólicos que resultam em alterações dos níveis circulantes dos lipídeos no organismo, como altos níveis de triglicerídeos e LDL e / ou baixas concentrações de HDL, podendo proporcionar um maior risco de DCV (XAVIER et al., 2013). As alterações no colesterol total e nas frações lipídicas podem ser isoladas ou mistas. Segundo a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2017), a hiperlipidemia mista é caracterizada pelo aumento simultâneo de LDL ( $\geq 160$  mg/dL)



e de triglicerídeos ( $\geq 150$  mg/dL ou  $\geq 175$  mg/dL, se a amostra for obtida sem jejum). Se os triglicerídeos for  $\geq 400$  mg/dL, o cálculo do LDL pela fórmula de Friedewald é inadequado, devendo-se considerar a hiperlipidemia mista quando o não HDL-c  $\geq 190$  mg/dL (FALUDI et al., 2017).

A dislipidemia aparece desde a infância, podendo se acompanhar de DCV e morte prematura (JONES et al., 2016; QUINN et al., 2014). A prevalência da dislipidemia em adolescentes aumentou significativamente nos últimos anos. Um estudo epidemiológico, transversal, com amostra de 635 escolares de 10 a 16 anos, observou elevados níveis séricos plasmáticos no qual 26,8% dos adolescentes apresentaram valores elevados de colesterol total, 15,7% de triglicerídeos, 6,5% de LDL e 40,8% níveis baixos de HDL (BAUMAN et al., 2020).

Na maioria dos casos, a dislipidemia é decorrente de uma alimentação inadequada, dieta rica em gorduras saturadas ou trans e sedentarismo. A obesidade exerce também um efeito metabólico desfavorável, com o aumento das taxas de triglicerídeos e LDL, e a diminuição do HDL, além de alterar as subfrações dos lipídeos, aumentando a concentração das frações pró-aterogênicas (JELLINGER et al., 2012).

Dessa forma, a dislipidemia é um dos fatores de risco primordiais no desenvolvimento das DCV, principalmente na aterosclerose. Algumas lipoproteínas ricas em triglicerídeos podem influenciar de modo independente o desenvolvimento da aterosclerose que é uma doença inflamatória crônica relacionada com a formação de placas de ateroma, que promovem o espessamento da parede das artérias e redução da elasticidade arterial, resultando na lesão do endotélio vascular (LIBBY et al., 2019).

A hipertensão arterial é considerada uma condição clínica multifatorial, resultante de uma interação complexa de fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. Níveis elevados de pressão arterial na infância é um fator de risco para a hipertensão arterial na idade adulta e está associada a hipertrofia ventricular esquerda e doença carotídea (LEWIS; SHATAT; PHILLIPS, 2017). Estudos realizados nas capitais brasileiras com crianças e adolescentes apontam uma prevalência de pressão arterial elevada entre 8,4% e 12,5% (BLOCH et al., 2016).

O crescente aumento da prevalência de pressão arterial elevada na infância se tornou um importante problema para a saúde pública e está relacionado ao aumento da incidência de obesidade (LEE, 2014). Nos últimos anos, aumentou o consumo de açúcar de adição o que também está associado a obesidade. Estudo de base populacional realizado com indivíduos de 14 a 84 anos sem diagnóstico de DCV, encontrou que o aumento da ingestão de frutose derivada das bebidas ricas em açúcar de adição está associado a maior velocidade da onda de pulso (CICERO et al., 2019).

Adolescentes com excesso de peso e dislipidemia apresentaram disfunção ventricular precoce, aumento da resistência à insulina (por excesso de gordura visceral), Diabetes Tipo 2, esteatose hepática não alcoólica e pressão arterial elevada. Geralmente, esses indivíduos obesos apresentam hipertrigliceridemia, potencializando o aumento do risco cardiovascular pelo aumento do estresse oxidativo e conseqüentemente aumento progressivo da aterosclerose (FINN et al., 2015).

A resistência à insulina já está presente nos indivíduos em estágios precoces da vida (BRITO et al., 2020; ANDRADE et al., 2021). Em estudos epidemiológicos o método mais utilizado para diagnosticar a resistência à insulina é o *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance* – HOMA (YI et al., 2013; ANDRADE et al., 2016), porém, para calcular o índice HOMA é necessária a dosagem da concentração sérica de insulina, e não há uma padronização desses valores entre os serviços de saúde.

Nesse sentido, outros marcadores como o Índice TyG (BRITO et al., 2020), razão TG/HDL (OLSON, HENDRICKS, MURDOCK, 2012; LIN et al., 2018;) e níveis de VLDL (TRICÒ et al., 2018) estão sendo utilizados no diagnóstico da resistência à insulina em adolescentes, e também são associados a hipertensão (SÁNCHEZ-ÍÑIGO et al., 2016) e a outros fatores de risco cardiovascular (SIMENTAL-MENDÍA et al., 2017).

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Delineamento do Estudo**

Tratou-se de um estudo transversal realizado com dados de adolescentes de ambos os sexos, nascidos na cidade São Luís – MA, e que fazem parte de um consórcio de coorte desenvolvida pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade Federal de Pelotas e Universidade Federal do Maranhão. Neste trabalho, utilizou-se somente dados dos adolescentes nascidos em São Luís – MA acompanhados no segundo seguimento quando tinham idade de 18 e 19 anos, nos meses de janeiro a novembro de 2016.

### **4.2 População e Amostra**

Em São Luís, a pesquisa teve início ao nascimento em dez hospitais da cidade, públicos e privados, no período de março de 1997 a fevereiro de 1998. O método da primeira fase da coorte foi publicado por Silva et al (2001). O segundo seguimento da coorte foi realizado no período de janeiro a dezembro de 2016 com adolescentes aos 18 e 19 anos. Todos os indivíduos que participaram ao nascimento da coorte inicial foram buscados no alistamento militar, no censo escolar de 2014 e nas universidades. Os indivíduos identificados foram convidados a participar do segundo seguimento (n=687). Com o objetivo de aumentar o poder da amostra, e para prevenir perdas futuras, a coorte foi aberta para incluir outros indivíduos nascidos em São Luís – MA no ano de 1997, numa primeira etapa a partir de sorteio utilizando o banco do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) (n=1133) e numa segunda etapa incluindo voluntários identificados nas escolas e universidades (n=695). Dessa forma, a amostra deste estudo foi constituída por 2515 adolescentes.

### **4.3 Procedimentos de Coleta de Dados**

Foram utilizados métodos clássicos de entrevista e aplicação de questionários estruturados (ANEXO A). Os dados foram coletados por grupos de alunos e graduados da área da saúde devidamente treinados, identificados e uniformizados nas dependências da Universidade Federal do Maranhão (UFMA). Todos os alunos e profissionais que coletaram os dados passaram por treinamento correspondente a cada instrumento que aplicaram na pesquisa.

Toda a coleta e digitação de dados referente aos adolescentes foi realizada pelo aplicativo *Research Electronic Data Capture* (RedCap) (<https://redcap.vanderbilt.edu/>), permitindo que a digitação dos dados fosse realizada no momento de sua coleta.

#### 4.3.1 Variáveis estudadas

Foram utilizadas informações dos adolescentes sobre situação socioeconômica e demográfica, comportamentais, consumo alimentar, dados antropométricos, saúde mental, marcadores bioquímicos e variáveis clínicas.

##### 4.3.1.1 Variáveis do primeiro artigo

Para o primeiro artigo, utilizou-se as variáveis sexo, escolaridade do adolescente e do chefe da família, classe econômica, renda familiar mensal, uso de cigarro, droga, consumo de bebida alcoólica, atividade física, massa gorda, consumo alimentar, diagnóstico de depressão e do risco de suicídio.

##### Situação socioeconômica e demográfica

A situação socioeconômica e demográfica foi categorizada em: escolaridade do adolescente e do chefe da família (ensino fundamental, médio e superior); classe econômica (A, B, C, D/E) pelo critério CEB - Classificação Econômica Brasil (BRASIL, 2015) e renda familiar mensal com base no salário mínimo nacional brasileiro vigente no período de 2016 (R\$ 880,00). A variável demográfica sexo, foi dicotomizada em masculino e feminino.

##### Comportamentais

O consumo de bebidas alcoólicas foi avaliado através do questionário *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT), adaptado e com evidências de validade para adolescentes brasileiros. O questionário possui dez questões e tem como resultado o consumo baixo/abstinência (0-7), risco (8-15), nocivo (16-19) e provavelmente dependente (20-40) (MACHADO et al., 2021). Mas para este estudo o consumo de bebidas alcoólicas foi categorizado em baixo e alto risco.

O uso de cigarro foi categorizado em não e sim, independente da frequência e quantidade; e o uso de drogas ilícitas como cocaína injetada ou cheirada, heroína, maconha,

lança-perfume ou loló, ecstasy, crack, merla e LSD foi categorizado em nunca usou e já usou ou usa atualmente. Ambas as variáveis foram avaliadas por meio de questionário autoaplicado.

A atividade física foi avaliada mediante a aplicação do Inquérito de Atividade Física, uma adaptação do *Self Administered Physical Activity Checklist* (SAPAC) (SALLIS et al., 1996), categorizado em inatividade física (menos de 150 minutos de atividade física por semana) e fisicamente ativo (150 minutos ou mais de atividade física por semana).

### Consumo alimentar

O consumo alimentar foi avaliado por meio de um Questionário de Frequência Alimentar (QFA) elaborado a partir de um QFA com evidências de validade para adolescentes e adultos de Pelotas, Rio Grande do Sul (SCHNEIDER et al., 2016). Para esta pesquisa o QFA foi adaptado ao consumo alimentar de adolescentes de São Luís, Maranhão, dispondo de 106 itens alimentares (SOUSA et al., 2020).

Fotos com tamanho médio da porção de cada alimento foram disponibilizadas para visualização no computador no momento da coleta de dados. Esta estratégia era para minimizar o viés de memória e melhorar a qualidade da informação sobre o tamanho das porções. O QFA é um instrumento autoaplicado, mas haviam nutricionistas treinadas que explicavam como o questionário devia ser respondido e auxiliavam o preenchimento quando os adolescentes apresentavam dificuldade.

A análise da frequência média habitual do consumo de cada alimento listado no QFA foi obtida juntamente com a unidade de tempo do consumo diário, semanal ou mensal. Foram utilizadas oito opções de respostas para frequência de consumo nos últimos doze meses: nunca ou < 1 vez/mês; 1 a 3 vezes/mês; 1 vez/semana; 2 a 4 vezes/semana; 5 a 6 vezes/semana; 1 vez/dia; 2 a 4 vezes/dia e  $\geq 5$  vezes/dia. A escolha dessas frequências de consumo foi de acordo com os estudos do *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC).

Para análise da contribuição calórica diária dos alimentos, inicialmente o consumo calórico dos alimentos foi estimado pela conversão da frequência de consumo relatado em cada item para o consumo anual. Dessa forma, a frequência nunca ou menor que 1 vez ao mês foi considerada como consumo ausente; 1 a 3 vezes ao mês foi transformada em 12 vezes ao ano; 1 vez na semana foi transformada em 52 vezes ao ano; 2 a 4 vezes na semana foi transformada em 104 vezes ao ano; 5 a 6 vezes na semana foi transformada em 260 vezes ao ano; 1 vez ao dia foi transformada em 365,25 vezes ao ano; 2 a 4 vezes ao dia foi transformada em 730,5 vezes ao ano; maior ou igual a 5 vezes ao dia foi transformada em 1826,25 vezes ao ano.

Posteriormente a frequência anual foi convertida em frequência diária ao ser dividida por 365,25.

A quantidade em grama ou mililitros da porção média dos alimentos foi obtida por meio da Tabela para Avaliação do Consumo Alimentar em Medidas Caseiras – 5ª edição (PINHEIRO et al., 2005). A porção pequena foi considerada 0,5 da porção média e a porção grande foi considerada 1,5 da porção média. Foi calculado o consumo diário dos alimentos em gramas a partir da multiplicação da frequência diária e do tamanho da porção, em grama ou mililitros.

O consumo diário dos alimentos em gramas ou mililitros foi convertido em quantidade de macronutrientes. Para tanto, foi utilizada a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) (UNICAMP, 2011) e *Nutrient Database for Standard Reference* - USDA (USDA, 2011). A ingestão energética de cada alimento foi estimada pela multiplicação dos valores de carboidratos e proteínas por 4 kcal e de lipídios por 9 kcal, sendo obtido o consumo calórico diário de cada alimento após soma das calorias provenientes de cada macronutriente. A ingestão energética diária total foi avaliada somando-se as calorias consumidas de todos os itens alimentares do QFA.

Como marcadores da alimentação não saudável, optamos pelos componentes mais estudados associados à saúde mental: açúcar de adição e gordura saturada (XU et al., 2020; LANE et al., 2021). Portanto, foram utilizados o percentual de energia de açúcar de adição e o percentual de energia de gordura saturada em relação às calorias totais ingeridas ao dia.

O percentual de calorias referentes ao consumo de açúcar de adição foi estimado pela soma das calorias provenientes de todos os alimentos ricos em açúcar de adição (bebidas como refrigerantes, sucos com sabor de frutas, bebidas de chocolate, bebidas energéticas e uma ampla gama de grupos de alimentos, como laticínios, pão, biscoitos, cereais matinais, sobremesas, chocolate, maionese, salgadinhos e frios), multiplicado por 100 e dividido pelo somatório da ingestão energética diária total. O consumo de gordura saturada também foi estimado pela soma das calorias provenientes de todos os alimentos ricos em gordura saturada (*fast food*, salgadinhos, doces, carnes, frango, peixe, ovos, leite e laticínios), multiplicado por 100 e dividido pelo somatório da ingestão energética diária total. O consumo de açúcar de adição e gordura saturada foram analisados como variáveis contínuas.

#### Dados antropométricos

A massa gorda foi calculada por densitometria por dupla emissão de raios-X (DEXA) e a aferição da altura por meio do estadiômetro (Altura Exata®). Como parâmetro da gordura

corporal utilizou-se o Índice de Massa Gorda, correspondendo a massa gorda (kg) calculada pelo DEXA dividido pelo quadrado da altura (m<sup>2</sup>). Analisada como variável contínua.

#### Saúde mental

O diagnóstico de depressão e o risco de suicídio foi coletado através da aplicação do Questionário Mini *International Neuropsychiatric Interview - Brazilian version 5.0 - DSM IV* (M.I.N.I.). É uma entrevista diagnóstica padronizada compatível com os critérios diagnósticos do DSM IV (Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais - Quarta Edição). O diagnóstico da depressão foi baseado na presença episódio depressivo maior e depressivo maior recorrente. Para o risco do suicídio, foi considerado a soma dos pontos, categorizado como baixo (1 a 5 pontos) e risco aumentado ( $\geq 6$  pontos).

#### 4.3.1.2 Variáveis do segundo artigo

No segundo artigo foram utilizadas as variáveis sexo, escolaridade do adolescente e do chefe da família, classe econômica, renda familiar mensal, consumo de bebida alcoólica, massa gorda, níveis de triglicerídeos, VLDL e glicemia, PAS, PAD e VOP.

#### Situação socioeconômica e demográfica, consumo de bebida alcoólica e massa gorda

Essas variáveis foram as mesmas utilizadas no primeiro artigo e já foram descritas no tópico anterior.

#### Marcadores bioquímicos

Para coleta de sangue, amostras de 40mL de sangue foram coletadas da veia cubital de forma asséptica por técnico com experiência neste procedimento. Com base na análise do sangue foram mensurados os níveis de triglicerídeos (TG) (mg/dL), HDL (mg/dL), glicemia (mg/dL) e VLDL (mg/dL). Esses marcadores foram analisados por meio do analisador hematológico Sysmex XE-2100®.

As variáveis metabólicas utilizadas foram a razão TG/HDL, utilizada como um marcador metabólico da resistência à insulina (OLSON, HENDRICKS, MURDOCK, 2012; LIN et al., 2018); o índice TyG proposto por Simental-Mendía, Rodríguez-Morán e Guerrero-Romero (2008) com o objetivo de ter um marcador de resistência à insulina mais acessível à prática clínica que o índice de HOMA – IR, baseado no produto entre a glicemia e triglicerídeos, calculado a partir da seguinte fórmula:  $\text{Ln} [\text{Triglicerídeos (mg/dL)} \times \text{glicemia em jejum}]$

(mg/dL)/2], onde Ln é o logaritmo neperiano; e o VLDL partícula com elevadas concentrações de triglicerídeos e também utilizado como um marcador da resistência à insulina em adolescentes (TRICÒ et al., 2018). A razão TG/HDL, o índice TyG e os níveis de VLDL foram analisados como variáveis contínuas.

#### Pressão arterial e Velocidade de onda de pulso

A pressão arterial foi medida pelo método oscilométrico com aparelho OMRON modelo HEM-742INT® (Omron, São Paulo, Brasil). As mediadas foram obtidas após pelo menos cinco minutos em repouso e feitas com intervalo de um minuto, na posição sentada, com o braço dominante apoiado em suporte de modo que a artéria radial ficasse no mesmo nível do coração, e a média entre as três medidas foi utilizada para análise.

Após a aferição da pressão arterial, foi medida a VOP no segmento carotídeo-femural por uma equipe treinada e capacitada, utilizando o sistema automático computadorizado *SphymoCor AtCor Medical*. A VOP foi obtida após repouso em posição supina por dez minutos, em um ambiente silencioso. Para esse procedimento, os adolescentes usaram roupa que permitiu o acesso aos pulsos femural e carotídeos direitos. Dois tonômetros (transdutores) foram colocados sobre a pele das áreas mais proeminentes da artéria carótida comum direita e femoral direita, para que fosse obtido pelo sistema o intervalo de tempo entre o início da onda carotídea e o início da onda femural. Apenas um tonômetro ficou conectado ao sistema, de modo que para obtenção da medida da VOP foram necessárias duas leituras sequenciais, com intervalo de 10 a 20 segundos, em sincronia com o Eletrocardiograma (ECG).

Com uma fita métrica, foi aferida a distância carotídeo-femural, subtraindo-se a medida da distância entre fúrcula esternal e o sítio carotídeo, da distância medida entre a fúrcula esternal e o sítio femural. A VOP foi calculada como a razão da distância entre os dois transdutores e o intervalo de tempo entre as duas ondas. Foram realizadas duas medidas da VOP e, quando houve desvio significativo entre as medidas, uma terceira medida era realizada. As variáveis PAS, PAD e VOP foram analisadas de forma contínua.

#### Variáveis latentes

O primeiro artigo teve como variáveis latentes:

1) *Situação Socioeconômica Familiar*, deduzida por variância compartilhada dos indicadores escolaridade do chefe da família, escolaridade do adolescente, classe econômica pelo critério CEB e renda familiar mensal;



2) *Comportamento de Risco Viciante*, deduzida por variância compartilhada do uso de cigarro, drogas ilícitas e consumo de bebida alcoólica;

O segundo artigo teve como variáveis latentes:

1) *Situação Socioeconômica Familiar*, deduzida por variância compartilhada dos indicadores escolaridade do chefe da família, escolaridade do adolescente, classe econômica pelo critério CEB e renda familiar mensal;

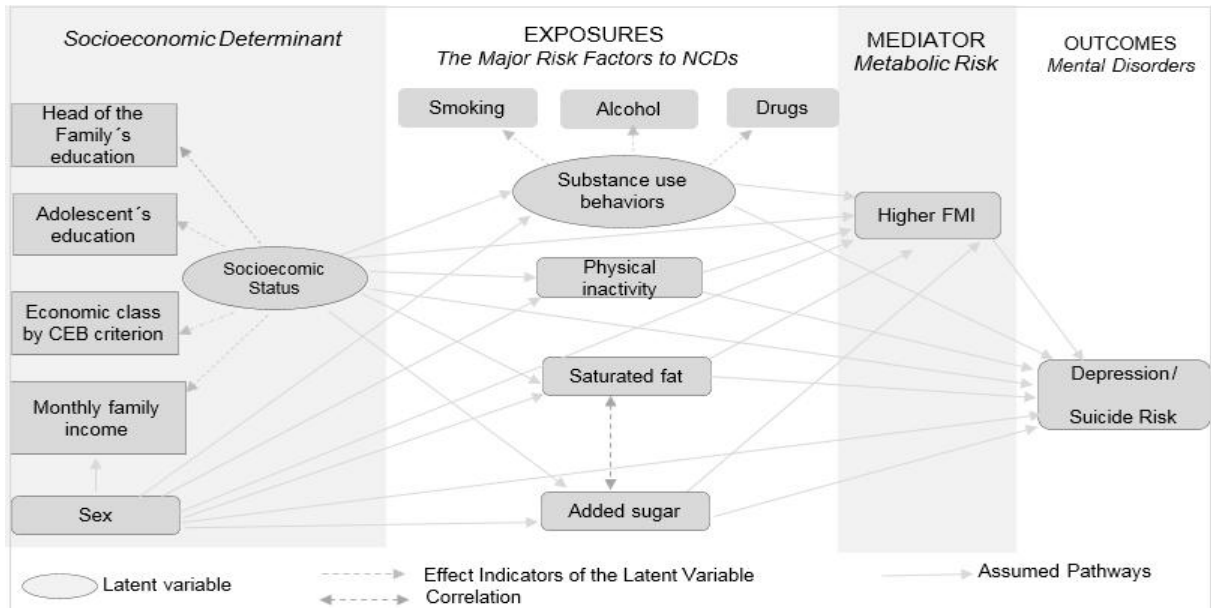
2) *Fenótipo da Resistência à Insulina*, deduzido por variância compartilhada dos valores da razão TG/HDL, índice TyG e níveis de VLDL;

3) *Fenótipo de Risco Vascular*, deduzido por variância compartilhada dos valores da PAS, PAD e VOP.

#### **4. 4 Modelo teórico proposto**

Modelo teórico do primeiro artigo

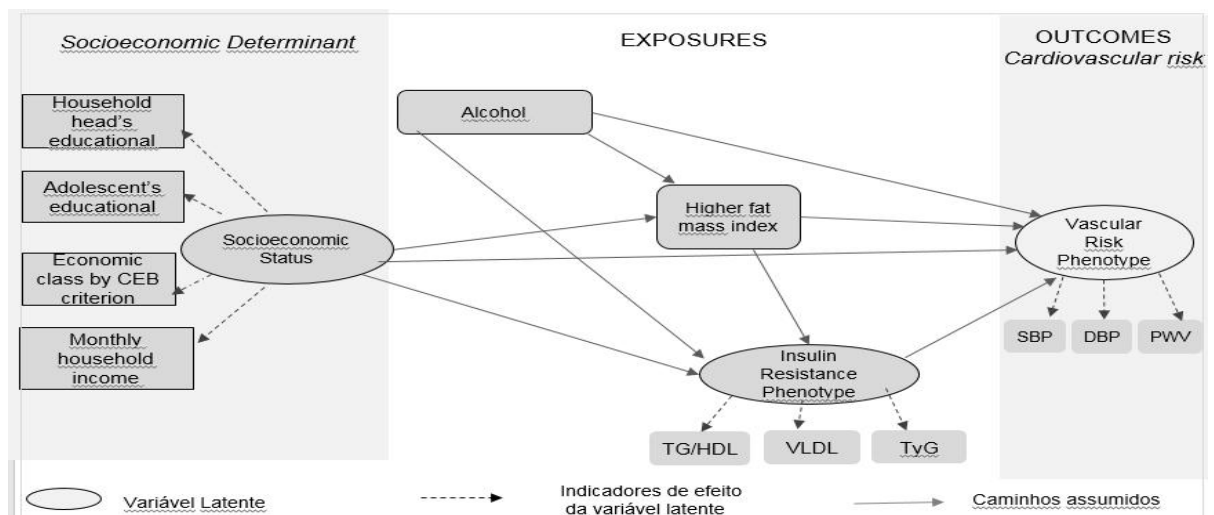
A variável latente *Situação Socioeconômica Familiar* foi considerada um determinante mais distal e teria associação com as demais variáveis do modelo. O sexo também teria associação com a *Situação Socioeconômica Familiar*, *Comportamento de Risco Viciante*, inatividade física, açúcar de adição e gordura saturada, maior índice de massa gorda, depressão e risco de suicídio. As exposições de interesse foram os principais fatores de risco para DNT: *Comportamento de Risco Viciante*, inatividade física e marcadores de alimentação não saudável (consumo de açúcar de adição e gordura saturada). O maior índice de massa gorda, foi considerado mediador, uma vez que pode estar associado tanto aos fatores de risco para DNT quanto à depressão ou risco de suicídio (Figura 5).



**Figura 5** - Modelo teórico proposto para analisar a associação entre os principais fatores de risco para doenças não transmissíveis e transtornos mentais em adolescentes. São Luís, Brasil (2021).

Modelo teórico do segundo artigo

A latente *Situação Socioeconômica Familiar* foi considerada a determinante mais distal, e teria associação com o *Fenótipo da Resistência à Insulina*, maior índice de massa gorda, uso nocivo do álcool e *Fenótipo de Risco Vascular*. A exposição de interesse foi o *Fenótipo da Resistência à Insulina* e teria associação com o maior índice de massa gorda, uso nocivo do álcool e *Fenótipo de Risco Vascular*. O maior índice de massa gorda seria associado com o *Fenótipo da Resistência à Insulina* e com *Fenótipo de Risco Vascular*. E o uso nocivo do álcool estaria associado ao maior índice de massa gorda, *Fenótipo da Resistência à Insulina* e *Fenótipo de Risco Vascular* (Figura 6).



**Figura 6** - Modelo teórico proposto para analisar a associação entre *Fenótipo da Resistência à Insulina* e *Fenótipo de Risco Vascular* em adolescentes. São Luís, Brasil (2021).

#### 4.5 Análise estatística

Os dados descritivos foram analisados por meio do software estatístico STATA®, versão 14.0. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas.

No primeiro artigo, a variável sexo entrou como ajuste do modelo e no segundo artigo, o sexo feminino e masculino foi testado em modelos separados, por meio de Modelagem de Equações Estruturais (MEE). Para as variáveis latentes, foi adotado como critério cargas fatoriais acima de 0,50 em Análise Fatorial Confirmatória (AFC). Foram adotados os parâmetros *Root Mean Square Error of Approximation* (RMSEA) com limite superior do intervalo de confiança de 90% inferior a 0,08 e CFI (*Comparative Fit Index*) e TLI (*Tucker-Lewis Index*) > 0,95. Na MEE foi utilizado o estimador *Weighted Least Square Mean and Variance Adjusted* (WLSMV) e parameterização theta. E para determinar se os dados estavam de acordo com o modelo teórico, foram consideradas as mesmas estimativas descritas para AFC (BYRNE. 2012), utilizando-se o software Mplus 8.0®.

#### 4.6 Aspectos éticos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário - UFMA (número do parecer: 1.302.489) (ANEXO B) e todos os adolescentes que participaram do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (ANEXO C).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Artigo 1

BEHAVIORAL RISK FACTORS FOR NONCOMMUNICABLE DISEASES  
ASSOCIATED WITH DEPRESSION AND SUICIDE RISK IN ADOLESCENCE  
Artigo aceito nos Cadernos de Saúde Pública (CSP), Fator de impacto JCR 1.632 e Qualis

A2

## Title Page

### BEHAVIORAL RISK FACTORS FOR NONCOMMUNICABLE DISEASES ASSOCIATED WITH DEPRESSION AND SUICIDE RISK IN ADOLESCENCE

Original Article

**Short Title:** Risk factors to depression and suicide risk

**Author names and affiliations:**

Janaina Maiana Abreu Barbosa: Graduate Program in Public Health, Public Health Department, Federal University of Maranhão.

\*Cecilia Claudia Costa Ribeiro: Graduate Program in Public Health, Public Health Department, Federal University of Maranhão.

Rosângela Fernandes Lucena Batista: Graduate Program in Public Health, Public Health Department, Federal University of Maranhão

Mario Augusto Brondani: University of British Columbia, Vancouver.

Vanda Maria Ferreira Simões: Graduate Program in Public Health, Public Health Department, Federal University of Maranhão.

Heloisa Bettiol: Ribeirão Preto School of Medicine, Department of Childcare and Pediatrics University of São Paulo - FMRP-USP.

Marco Antônio Barbieri: Ribeirão Preto School of Medicine, Department of Childcare and Pediatrics University of São Paulo - FMRP-USP.

Sâmia Jamile Damous Duailibe de Aguiar Carneiro Coelho: Graduate Program in Public Health, Public Health Department, Federal University of Maranhão.

Antônio Augusto Moura Silva: Graduate Program in Public Health, Public Health Department, Federal University of Maranhão.

**Author correspondence:**

Cecilia C. C. Ribeiro, Graduate Program in Public Health, Public Health Department, Federal University of Maranhão, Rua Barão de Itapary, 155 - Centro, São Luís (MA), CEP 65020-070, Brazil. Telephone number: +55 98 3272-8572. E-mail: [cecilia\\_ribeiro@hotmail.com](mailto:cecilia_ribeiro@hotmail.com)

## ABSTRACT

**Background:** Noncommunicable diseases (NCDs) and mental disorders co-occur in adulthood, a fact giving impetus to addressing their determinants and common risk factors at an early age. We therefore estimated the association of the major risk factors for NCDs with depression and suicide risk by structural equation modeling considering paths triggered by social vulnerability or mediated by obesity. **Methods:** This population-based study included 2515 Brazilian adolescents. The exposures were the major risk factors for NCD: substance-use behaviors (latent variable deduced from alcohol, tobacco and drug use), physical inactivity and components of unhealthy eating markers (added sugar and saturated fat). Obesity was evaluated using the fat mass index (FMI). The outcomes were depression and suicide risk. **Results:** Substance-use behaviors (Standardized coefficient SC=0.304;  $p<0.001$ ), added sugar (SC=0.094;  $p=0.005$ ), and the female sex (SC=0.310;  $p<0.001$ ) were associated with depression. Substance-use behaviors (SC=0.356;  $p<0.001$ ) and added sugar (SC=0.100;  $p=0.012$ ) and the female sex (SC=0.207;  $p<0.001$ ) were also associated with suicide risk. **Conclusion:** Substance-use behaviors and added sugar consumption, were associated with depression and suicide risk in adolescents, a fact that may help explain the clustering of NCDs and mental disorders in adulthood.

**Keywords:** Noncommunicable diseases. Risk factors. Unhealthy diet. Depression. Suicide risk. Adolescent.

## INTRODUCTION

Mental disorders often coexist with noncommunicable diseases (NCDs) and there is a strong trend to classify depression as a mental NCD <sup>1</sup>. A bidirectional association appears to exist between depression and other NCDs <sup>2</sup>. Social determinants of poverty act primarily on depression and increase the future risk of other NCDs <sup>3</sup>, while side effects of antidepressant use may result in weight gain <sup>2</sup>. In the opposite direction, NCDs increase morbidity or the drugs used for their treatment may result in exacerbation of psychiatric symptoms <sup>4</sup>, with these mechanisms being more likely to operate in adulthood.

Within the context of the bidirectional relationships between depression and other NCDs, obesity emerges as a metabolic risk factor for NCDs of physical scope <sup>5</sup>. In addition, obesity is consistently associated with depression within a bidirectional relationship <sup>6</sup>. Thus, it is plausible that common risk factors are involved in the complex relationships between obesity, depression, and NCDs in adolescents.

According to the World Health Organization (WHO), NCDs are driven largely by four major risk factors: unhealthy diet, physical inactivity, tobacco use, and the harmful use of alcohol <sup>7</sup>. These factors also increase the metabolic risk and are associated with mental disorders, depression and suicide risk <sup>8</sup> including in adolescents <sup>9</sup>. The risk factors for NCDs can induce inflammation, which is an underlying mechanism of all these diseases <sup>10</sup>. In addition, inflammation can trigger or aggravate depression, as well as increase the suicide risk <sup>11,12</sup>.

An unhealthy lifestyle is characterized by the co-occurrence of risk factors for NCDs <sup>8,13,14</sup>. The cross-sectional, nation-wide, school-based found 5,7% of adolescents were smokers <sup>15</sup>, 21% consumed alcoholic beverage on at least one occasion in the last 30 days <sup>16</sup> e 52,4% were physically inactive <sup>17</sup>. Data from the Consumer Expenditure Survey (Pesquisa de Orçamentos Familiares - POF) 2017/2018 <sup>18</sup> show that adolescents have a higher per capita consumption of low nutritional quality diet markers, with higher consumption of stuffed cookies, soft drinks, dairy drinks, chips, sandwiches, and pizzas.

This risk factors forming complex relationships whose associations with depression and suicide risk need to be further investigated. As a limitation, previous studies frequently selected only one risk factor as exposure without adjusting for the other risk factors for NCDs. Furthermore, in many studies, the associations of the major risk factors for NCDs with depression or suicide risk might be inconsistent when based on self-reports or symptoms and not on diagnostic measures <sup>8,13</sup>.

Depression is a known risk factor for suicide risk, is the second leading cause of death among young people aged between 15 and 29 in the world <sup>19</sup>. The rates of the latter are increasing among adolescents and suicide has become a major preventable public health problem. The prevalence of suicide among adolescents aged 10 to 19 years in Brazil is 8.25% <sup>20</sup> and depression is 17% <sup>21</sup>. Our hypothesis is that the major risk factors for NCDs are associated with depression and suicide risk already in adolescence, which may explain the origin of clusters of NCDs and mental health disorders observed in adulthood. Therefore, this study estimated the association of the major risk factors for NCDs with depression and suicide risk by structural equation modeling considering paths triggered by social vulnerability or mediated by obesity.

## **METHODS**

### **Study design**

This cross-sectional study using a population-based sample, derived from the RPS Birth Cohorts Consortium follow-up at 18-19 years old. RPS is an acronym using the first letters of three distinct Brazilian cities: Ribeirão Preto, Pelotas, and São Luís. This study used data from the 1997 São Luís Birth Cohort obtained during the follow-up of adolescents (18-19 years) from January to November 2016.

The sample included all participants from the original cohort that participated in the follow-up ( $n = 687$ ). At that time, more adolescents born in 1997 in São Luís were included to increase sample power and prevent future losses ( $n = 1,828$ ). These adolescents were selected from a random sample ( $n = 1,133$ ) using the Brazilian Living Birth Information System database (SINASC) or among volunteers identified in schools and universities ( $n = 695$ ), as long as they were in the SINASC database. This population-based study included 2,515 Brazilian adolescents.

### **Data collection procedures**

The following information was collected using questionnaires: sex, adolescent's educational level, educational level of the household head, economic class, monthly household income, cigarette smoking, illicit drug use, consumption of alcoholic beverages, physical activity, individual's food intake, and diagnosis of depression and suicide risk.

Sex was dichotomized into male (1) and female (2). The educational level of the household head and of the adolescent was categorized as elementary school, high school, and



higher education. The economic class was categorized as A, B, C and D/E based on the Brazilian Economic Classification (CEB in the Portuguese acronym) criterion <sup>22</sup>. Monthly household income was based on the current Brazilian minimum wage in 2016 (US\$ 270.76).

Cigarette smoking was dichotomized into no (1) and yes (2). Substance-use (never used, previously used or currently using) and consumption of alcoholic beverages were evaluated using the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) and dichotomized into low and high risk <sup>23</sup>.

Physical activity was assessed by application of the Self-Administered Physical Activity Checklist (SAPAC) <sup>24</sup>. The adolescents were classified as physically active ( $\geq 150$  min of physical activity/week) or physical inactivity ( $<150$  min of physical activity/week).

Food intake was abstracted with a validated food frequency questionnaire (FFQ) containing 106 items <sup>25</sup>. Details of the FFQ methodology were published by Sousa et al <sup>26</sup>. Unhealthy eating markers were added sugar and saturated fat consumption. Added sugar intake was the percentage of calories from sugar of daily total energy intake, present in beverages like soft drink, fruit-flavored juice, chocolate drinks, energy drinks, and a wide range of food groups, such as dairy products, bread, cookies, breakfast cereals, desserts, chocolate, mayonnaise, salty snacks, and cold cuts. Saturated fat intake also was estimated as the percentage of calories from saturated fat of total daily energy intake, present in fast food, salty snacks, sweets, meat, chicken, fish, eggs, and milk and dairy products. Added sugar and saturated fat intake were analyzed as continuous variables.

Fat mass was determined by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) and height was measured with a stadiometer (Altura Exata®). The fat mass index (FMI), corresponding to fat mass (kg) calculated by DXA divided by the square of height ( $m^2$ ), was used as a measure of obesity.

Depression and suicide risk were diagnosed by the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) <sup>27</sup>. The diagnosis of depression was based on the presence of major depressive and recurrent major depressive episodes. The suicide risk was categorized as low (score of 1 to 5) and increased (score  $\geq 6$ ).

#### Latent variables

The following latent variables were used:

1) *Socioeconomic status* (SES), deduced from the shared variance of the household head's educational level, adolescent's educational level, economic class according to the CEB criterion, and monthly household income;

2) *Substance use behaviors*, deduced from the shared variance of cigarette smoking, illicit drug use, and consumption of alcoholic beverages;

#### Proposed theoretical model

The latent variable SES was considered a more distal determinant that exerts effects on the other variables of the model. The sex also exerts effects on the SES, *substance use behaviors*, physical inactivity, added sugar, saturated fat, FMI, depression and suicide risk. The exposures of interest were the major risk factors for NCDs: substance use behaviors, physical inactivity, and the unhealthy eating markers. Obesity, represented by FMI, was considered a mediator since it may be chain linking the risk factors for NCDs to depression or suicide risk (Figure 1).

#### Statistical analysis

The descriptive data were analyzed using the STATA® statistical software, version 14.0. Categorical variables were described by absolute and relative frequencies. Depression and suicide risk were tested in separate models by structural equation modeling (SEM). Factor loadings  $> 0.5$  were considered as an indication that the factor has an influence in the variable in the confirmatory factor analysis. The root mean square error of approximation (RMSEA) with an upper limit of the 90% confidence interval  $< 0.08$  and a comparative fit index (CFI) and Tucker-Lewis index (TLI)  $> 0.95$  were considered as indicators of adequate model fit. The weighted least square mean and variance adjusted (WLSMV) estimator and theta parameterization were used. The goodness-of-fit of the structural equation model was evaluated based on the same estimates as described for the confirmatory factor analysis<sup>28</sup> using the Mplus 8.0 software.

Firstly, to represent the unhealthy diet, we analyzed added sugar and saturated fat consumption, considered these are the main components of the diet investigated in association mental disorders<sup>8,14,29,30</sup>. Furthermore, sugar has an addictive potential in the central nervous system<sup>31</sup>, which justifies its analysis as a separate component of diet. Furthermore, as analyses of consistency, latent variables of *Healthy Diet* components (fiber (g), fruits (g) and vegetables (g)) and *Unhealthy Diet* components (fast food (g), salty snacks (g), sweet foods (g) and sugar-sweetened beverages (g)) were also tested replacing added sugar and saturated fat consumption in the theoretical model in association to depression and suicide risk, and analyzed by structural equation modeling (Supplementary Material).

The Research Ethics Committee of the University Hospital/UFMA approved this project (approval no. 1302,489 on 29 October 2015) and all adolescent participants signed an informed consent form.

## RESULTS

Among the 2,515 adolescents included in the study, 3.6% (n=89) were smokers, 19.4% (n = 489) consumed elevated levels of alcohol, and 18.1% (n=450) were using or had already used illicit drugs. Physical inactivity was identified in 44.9% (n=1,123) of the adolescents. Regarding mental disorders, 11.8% (n=296) of the adolescents had a diagnosis of depression and 5.5% (n = 139) had a high suicide risk (Table 1). The mean percent of total calories per day from added sugar consumption was 8.76% kcal (SD  $\pm$  4.66), and the mean percent of total calories per day from saturated fat was 8.82% kcal (SD $\pm$  2.18).

Both the depression model (RMSEA=0.043; 90% CI: 0.039 – 0.048; CFI=0.988; TLI=0.981) and the suicide risk model (RMSEA=0.043; 90% CI: 0.039 – 0.048; CFI=0.988; TLI = 0.980) showed good fit (Table 2). All effect indicators of the latent variables (SES and substance use behaviors,) showed good convergent validity, with factor loadings higher than 0.5 in the two models (Table 3).

In the depression model, a better household SES was inversely associated with depression (Standardized coefficient (SC) = -0.110; p=0.006), while substance use behaviors (SC=0.304; p < 0.001), higher added sugar consumption (SC=0.094; p=0.005) and the female sex (SC=0.310; p < 0.001) were positively associated with depression. Saturated fat consumption was not associated with depression (Table 4). SES increased the values of FMI (SC=0,116; p <0,001) and SES increased the values of saturated fat consumption (SC=0,097; p <0,001), but there was no association with added sugars (SC = -0.019; p = 0,441) (data not shown in the tables).

Similarly, in the suicide risk model, a better household SES was inversely associated with suicide risk (SC= -0,090; p=0,040), while substance use behaviors (SC=0.356; p < 0.001), higher added sugar consumption (SC=0.100; p=0.012) and the female sex (SC=0.207; p < 0.001) were associated with suicide risk. Saturated fat consumption was not associated with suicide risk (Table 4). SES increased the values of FMI (SC = 0,116; p = <0,001) and SES increased the values of saturated fat consumption (SC = 0,097; p = <0,001), but there was no association with added sugars (SC = -0.019; p = 0,441) (data not shown in the tables).

The unhealthy eating markers were correlated with each other in the model of depression (SC=0.408;  $p < 0.001$ ) and suicide risk (SC=0.408;  $p < 0.001$ ).

As consistency analyses, we regress the model using the Healthy Diet and Unhealthy Diet latent variables, showing the Unhealthy Diet was associated with depression (SC=0.142;  $p=0.004$ ) and the risk of suicide (SC=0.207;  $p=0.010$ ) (Supplementary Material). Then, we analyzed each component of the unhealthy diet (fast food, salty snacks, sweets foods, sugar-sweetened beverages) in the proposed model replacing added sugar and saturated fat, and all of them were associated with depression ( $p<0.05$ ) and suicide risk ( $p<0.05$ ). However, when fast food and salty snacks were tested in the model using a correlation command to sugar consumption, both lost the association to depression and suicide risk (Supplementary Material).

## DISCUSSION

The major risk factors for NCDs (substance use behaviors and added sugar consumption) were associated with both depression and suicide risk in adolescents. Regarding unhealthy eating markers, only added sugar consumption was found to be associated with mental disorders. The female sex also was associated with depression and suicide risk. As a more distal determinant, a better SES protected against both depression and suicide risk.

Substance use behaviors composed a latent variable deduced from the shared variance of cigarette smoking, illicit drug use and consumption of alcoholic beverages. This variable was strongly associated with both depression and suicide risk in adolescents. The early use of psychoactive substances has been shown to be related to depression and suicide risk<sup>13,32,33</sup>. One explanatory mechanism is that smoking leads to dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and to hypersecretion of cortisol, events that can induce depression<sup>34</sup>. However, a reverse causality cannot be ruled out, in which depressed individuals are at higher risk of cigarette smoking and psychoactive substance use<sup>35</sup>.

The added sugar consumption was associated with depression and suicide risk in the present study, confirming previous reports regarding depression<sup>8</sup> and suicide risk<sup>9,36,37</sup>. The consumption of added sugars is a behavior that induces addiction and is correlated with other addictive behaviors such as alcoholism, smoking and illicit drug use<sup>38</sup>; exposure to these addictive substances, in turn, is associated with depression and suicide risk<sup>32,33,35</sup>.

A meta-analysis indicated that the higher the frequency of SSB consumption, the higher the risk of having depression; however, this analysis identified inconsistencies in the diagnosis of depression and highlighted the need to better adjust for confounders<sup>8</sup>. A population-based

study involving adolescents found an association between a higher frequency of SSB consumption and suicidal behavior<sup>9</sup>. Our study provides evidence on the topic because the outcomes depression and suicide risk were measured using a validated diagnostic instrument (MINI)<sup>27</sup>. In addition, SEM permitted adjustment for confounders, including other diet components and direct path analysis.

A possible explanation for the association of added sugar consumption with depression and suicide risk in adolescents is the fact that the fructose present in these beverages exerts an effect on the hypothalamus-pituitary-adrenal axis<sup>39</sup>. Furthermore, sugar-rich diets can increase inflammation and neurodegeneration<sup>40</sup>. Persistent hyperglycemia can lead to the synthesis of reactive oxygen species that exert neurotoxic effects on the brain<sup>41</sup>. The consumption of added sugar can cause insulin resistance, which is also a known risk factor for depression<sup>42</sup> and suicidal behavior<sup>43</sup>.

When the model adjustment included added sugar consumption, saturated fats, fast foods, salty snacks were not associated with depression or suicide risk. These findings are in contrast with previous studies showing an association between the consumption of food rich in trans and saturated fats and symptoms of depression<sup>29</sup> and suicide risk<sup>30</sup>. One study grouped foods to reduce the correlation among the unhealthy items (sweets, cake/cookies, snacks, and fast food) in multiple logistic regression model to depression<sup>29</sup>. Another one included soft drink adjustment in the association between foods rich in trans/ saturated fats with suicide risk<sup>30</sup>, without considering correlation among these components. A high correlation between added sugar consumption with saturated fat consumption were observed in the depression model (SC =0.408;  $p < 0,001$ ) and in the suicide risk models (SC =0.408;  $p < 0,001$ ) (data not shown in tables). Altogether, these findings permitted us to speculate that added sugar consumption seems the main component of an unhealthy diet associated with depression and suicide risk.

Physical inactivity in adolescents was not associated with depression and suicide risk in this study. Studies have showed that physical activity is a protective factor against depression<sup>44</sup> and suicide risk in youngsters<sup>45</sup>. In depressed individuals, physical activity may increase neurogenesis and hippocampal volume<sup>46</sup>, in addition to balancing anti-inflammatory and proinflammatory markers<sup>47</sup>. Unexpectedly, physical inactivity in adolescents was not associated with depression and suicide risk in our study. As an explanation, the model adjustment to components of unhealthy lifestyle and the correlation among them in adolescence may be the rationale we did not observe an association between physical inactivity and depression and risk of suicide. A metaanalysis study has shown that physical activity is a protective factor against depression<sup>44</sup>, adjusting to smoking but no other behavioral risks, such

as unhealthy diet and alcohol. In the study showing physical activity as protection to the risk of suicide<sup>45</sup>, the model did not adjust the unhealthy diet, alcohol consumption, and smoking.

Higher body fat levels were not associated with both depression and suicide risk in adolescents. Other studies showed an association of obesity with depression<sup>48</sup> and suicide risk<sup>49</sup>, explained by the fact that visceral fat increases the levels of inflammation<sup>11,12</sup>, or by the insulin resistance and lower hippocampal volume observed in obese adolescents with depression<sup>50</sup>. However, common causes of insulin resistance, like added sugar consumption and alcohol abuse, may precede the association between obesity and mental disorders, which were consistently associated with depression and suicide risk in our results.

A better household SES protected against depression and suicide risk. The effect of SES was direct and was not mediated by the major risk factors for NCDs. Other not tested paths may explain the association between social vulnerability and increased depression and suicide risk, such as greater exposure to violence and epigenetic inflammatory mechanisms that can occur in deprived environments throughout life.

This study is not without limitations. The cross-sectional design of the study does not allow us to affirm temporality between the major risk factors for NCDs and the mental disorders, nor to rule out reverse causality or bidirectionality in the associations found. However, to our knowledge, this is the first study analyzing all the major behavior risk factors for NCDs according WHO, showing substance-use behaviors and added sugar intake are already present in the scenario of depression and increased suicide risk in adolescents, being even independent of social vulnerability. These findings may help explain the clustering of mental health disorders and NCDs observed in adulthood. A strong point of our study is the use of FMI to measure obesity instead of BMI.

The major risk factors for NCDs, as substance use behaviors and added sugar consumption, were associated with depression and suicide risk behavior in adolescents. Our results provide evidence for the need of coordinated actions for the surveillance, prevention and control of NCDs and mental disorders according to the Committee for Noncommunicable Diseases and Mental Health Cluster (NMH)<sup>51</sup>, encompassing the behavior risk factors for NCDs and beginning at the earliest possible age. Further studies are needed to explore the extent to which modifications on the risk factors for NCD can impact mental illnesses.

## REFERENCES

1. Pryor L, Da Silva MA, Melchior M. Mental health and global strategies to reduce NCDs and premature mortality. *Lancet* 2017; 2:e350.
2. Anwar N, Kuppili PP, Balhara YPS. Depression and physical noncommunicable diseases: the need for an integrated approach. *WHO South-East Asia J Public Health* 2017; 6:12-7.
3. Stein DJ, Benjet C, Gureje O, Lund C, Scott KM, Poznyak V, et al. Integrating mental health with other non-communicable diseases. *BMJ* 2019; 365 Suppl 1:13-6.
4. BPS 2010 British Psychological Society. Depression in adults with a chronic physical health problem: treatment and management. The nice guideline on treatment and management, No. 91. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). NICE 2010.
5. Sharma V, Susanne C, Jane N, Sharples L, Hamilton-Shield J, Rutter H, et al. A systematic review and meta-analysis estimating the population prevalence of comorbidities in children and adolescents aged 5 to 18 years. *Obes Rev* 2019; 20(10):1341-9.
6. Mannan M, Mamun A, Doi S, Clavarino, A. Prospective associations between depression and obesity for adolescent males and females - A systematic review and metaanalysis of longitudinal studies. *Plos One* 2016; 11(6)1-18.
7. World Health Organization, 2018. Noncommunicable diseases <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> (accessed on 10 December 2018).
8. Danqing H, Lixiao C, Wenjie J. Sugar-sweetened beverages consumption and the risk of depression: A meta-analysis of observational studies. *J Affect Disord* 2019; 245:348-55.
9. Jacob L; Stubbs B; Koyanagi A. Consumption of carbonated soft drinks and suicide attempts among 105,061 adolescents aged 12 and 15 years from 6 high-income, 22 middle-income, and 4 low-income countries. *Clin Nutr* 2019; 39(3):886-92.
10. Bennett JM, Reeves G, Billman GE, Sturmberg JP. Inflammation-nature's way to efficiently respond to all types of challenges: implications for understanding and managing "the epidemic" of chronic diseases. *Front Med* 2018; 5:1-30.
11. Hryhorczuk C, Sharma S, Fulton SE. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. *Front Neurosci* 2013; 7(177):1-14.
12. Batty GD, Jung KJ, Lee S, Back JH, Jee SH. Systemic inflammation and suicide risk: cohort study of 419 527 Korean men and women. *J Epidemiol Community Health* 2018; 72(7):572-4.
13. Gobbi G, Atkin T, Zytynski T, Wang S, Askari S, Boruff J, et al. Association of cannabis use in adolescence and risk of depression, anxiety, and suicidality in young adulthood. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019; 76(4):426-34.

14. Xu H, Guo J, Wan Y, Zhang S, Yang R, Xu H, et al. Association between screen time, fast foods, sugar-sweetened beverages and depressive symptoms in Chinese adolescents. *Frontiers in Psychiatry* 2020; 11(458):1-12.
15. Figueiredo VC, Szklo AS, Costa LC, Kuschnir MCC, Silva TLN, Bloch KV, et al. ERICA: prevalência de tabagismo em adolescentes brasileiros. *Rev Saúde Pública* 2016;50(supl 1):12s.
16. Coutinho ESF, França-Santos D, Magliano ES, Bloch KV, Barufaldi LA, Cunha CF, Vasconcellos MTL, et al. ERICA: padrões de consumo de bebidas alcoólicas em adolescentes brasileiros. *Rev Saúde Pública* 2016;50(supl 1):8s.
17. Bezerra MKAB, Carvalho EF, Oliveira JS, Cesse EÂP, Lira PICl, Cavalcante JGT. Estilo de vida de adolescentes estudantes de escolas públicas e privadas em Recife: ERICA. *Ciência & Saúde Coletiva* 2021; 26(1):221-32.
18. Brasil. Ministério da Economia. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2017-2018: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Coordenação de Trabalho e Rendimento. Rio de Janeiro: IBGE, 2020.
19. Pan American Health Organization. World Health Organization. Social Determinants and Health Risks, Chronic Non-Communicable Diseases and Mental Health: PAHO / WHO; (Information sheet - Suicide). [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5671:folha-informativa-suicidio&Itemid=839](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5671:folha-informativa-suicidio&Itemid=839) 2018 (Accessed on 2 November 2019).
20. Cicogna JIR, Hillesheim D, Hallal ALLC. Mortalidade por suicídio de adolescentes no Brasil: tendência temporal de crescimento entre 2000 e 2015. *J Bras Psiquiatr* 2019;68(1):1-7.
21. Munhoz TN, Santos IS, Matijasevich A. Depression among Brazilian adolescents: a cross-sectional population-based study. *J Affect Disord* 2015;1(175):281-6.
22. Brazil - Brazilian Association of Research Companies. Brazil Economic Classification Criterion - CCEB. 2015. Available online: <http://www.abep.org/criterio-brasil> (Accessed on 20 December 2019).
23. Moretti-PiresI RO; Corradi-Webster CM. Adaptation and validation of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) for a river population in the Brazilian Amazon. *Cad Saúde Pública* 2011; 27(3):497-509.
24. Sallis JF, Strikmiller PK, Harsha DW, Feldman HA, Ehlinger S, Stone EJ, et al. Validation of interviewer-and self-administered physical activity checklists for fifth grade students. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28(7):840-51.
25. Schneider BC, Motta JVDS, Muniz LC, Bielemann RM, Madruga SW, Orlandi SP, et al. Desenho de um questionário de frequência alimentar digital autoaplicado para avaliar o



consumo alimentar de adolescentes e adultos jovens: Coortes de nascimentos de Pelotas, Rio Grande do Sul. *Rev Bras Epidemiol* 2016;19:419-32.

26. Sousa RS, Bragança, MLBM, Oliveira BR, Coelho CCNS, Silva AAM. Association between the degree of processing of consumed foods and sleep quality in adolescents. *Nutrients* 2020; 12(2):1-12.

27. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Rev Bras Psiquiatr* 2000; 22(3):106-15.

28. Byrne BM: Structural equation modeling with Mplus: basic concepts, applications and programming. New York: Routledge, 2012.

29. Mikolajczyk RT, Ansari WE, Maxwell AE. Food consumption frequency and perceived stress and depressive symptoms among students in three European countries. *Nutr J* 2009; 8(31):1-8.

30. Jacob L, Stubbs B, Firth J, Smith L, Haro JM, Koyanagi A. Fast food consumption and suicide attempts among adolescents aged 12–15 years from 32 countries. *J Affect Disord* 2020; 266:63-70.

31. Jacques A, Chaaya N, Beechera K, Ali SA, Belmera A, Bartletta S. The impact of sugar consumption on stress driven, emotional and addictive behaviors. *Neuros Biob Rev* 2019; 103:178–99.

32. Kokkevi A, Richardson C, Olszewski D, Matias J, Monshouwer K, Bjarnason T. Multiple substance use and self-reported suicide attempts by adolescents in 16 European countries. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2012; 21(8):443-50.

33. Nyundo A, Manu A, Regan M, Ismail A, Chukwu A, Dessie Y. Factors associated with depressive symptoms and suicidal ideation and behaviours amongst sub-Saharan African adolescents aged 10-19 years: cross-sectional study. *Trop Med Int Health*; 2020;25(1):54-69.

34. Rose JE, Behm FM, Ramsey C, Ritchie Jr JC. Platelet monoamine oxidase, smoking cessation, and tobacco withdrawal symptoms. *Nicotine Tob Res* 2001; 3(4):383-90.

35. Pedrelli P, Shapero B, Archibald A, Dale C. Alcohol use and depression during adolescence and young adulthood: a summary and interpretation of mixed findings. *Curr Addict Rep* 2016; 3(1):91-7.

36. Michael SL, Lowry R, Merlo C, Cooper AC, Hyde ET, McKeon R. Physical activity, sedentary, and dietary behaviors associated with indicators of mental health and suicide risk. *Prev Med Rep* 2020;19:101153.

37. Ati NAL, Paraswati MD, Windarwati HD. What are the risk factors and protective factors of suicidal behavior in adolescents? A systematic review. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs* 2021;34:7-18.
38. Kearns CE, Lisha NE, Ling PM. Soda intake and tobacco use among young adult bar patrons: A cross-sectional study in seven cities. *Prev Med Rep* 2018; 10:195-9.
39. DiNicolantonio JJ, Mehta V, Onkaramurthy N, O'Keefe JH. Fructose-induced inflammation and increased cortisol: A new mechanism for how sugar induces visceral adiposity. *Prog Cardiovasc Dis* 2018; 61(1):3-9.
40. van der Borght K, Köhnke R, Göransson N, Deierborg T, Brundin P, Erlanson-Albertsson C, et al. Reduced neurogenesis in the rat hippocampus following high fructose consumption. *Regul Pept* 2011; 167(1):26-30.
41. Beckhauser TF, Francis-Oliveira J, De Pasquale R. Reactive oxygen species: physiological and physiopathological effects on synaptic plasticity. *J Exp Neurosci* 2016;10 Suppl 1:S23-48.
42. Bruce DG, Davis WA, Starkstein SE, Davis TME. Clinical risk factors for depressive syndrome in Type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabet Med* 2018; 35(7):903-10.
43. Koponen H, Kautiainen H, Leppanen E, Mäntyselkä P, Vanhala M. Association between suicidal behaviour and impaired glucose metabolism in depressive disorders. *BMC Psychiatry* 2015; 15:1-8.
44. Schuch FB, Vancampfort D, Firth J, Rosenbaum S, Ward PB, Silva ES, et al. Physical activity and incident depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Psychiatr* 2018; 175(7):631-48.
45. Pfladderer CD, Burns RD, Brusseau TA. School environment, physical activity, and sleep as predictors of suicidal ideation in adolescents: Evidence from a national survey. *J Adolesc* 2019; 74:83-90.
46. Erickson KI, Leckie RL, Weinstein AM. Physical activity, fitness and gray matter volume. *Neurobiol Aging* 2014; 35 Suppl 2:S20-8.
47. Toups MSP, Rethorst C, Carmody T, Trivedi MH. Cytokines in the relationship between exercise treatment and anhedonia and changes in arousal in depressed subjects. *Biol Psychiatry* 2014; 75:48S.
48. Quek YH, Tam WWS, Zhang MWB, Ho RCM. Exploring the association between childhood and adolescent obesity and depression: a meta-analysis. *Obes Rev* 2017; 18(7):742-54.

49. Perera S, Eisen RB, Dennis BB, Bawor M, Bhatt M, Bhatnagar N, et al. Body mass index is an important predictor for suicide: results from a systematic review and meta-analysis. *Suicide Life Threat Behav* 2016; 46(6):697-736.
50. Singh MK, Leslie SM, Packer MM, Zaiko YV, Phillips OR, Weisman EF, et al. Brain and behavioral correlates of insulin resistance in youth with depression and obesity. *Horm Behav* 2019; 108:73-83.
51. World Health Organization. About Noncommunicable Diseases and Mental Health [Internet]. 2014 <https://www.who.int/nmh/about/en/> (accessed 14 June 2020).

**Table 1.** Socioeconomic characteristics, substance use behaviors, physical inactivity, depression and suicide risk of adolescents from São Luís, Brazil (2021).

Variable	n	%
<b>Sex</b>		
Male	1196	47.5
Female	1319	52.5
<b>Educational level of the adolescent</b>		
Elementary school	83	3.3
High school	1758	69.9
Higher education	672	26.8
<b>Educational level of the household head</b>		
Elementary school	593	26.3
High school	1339	59.3
Higher education	325	14.4
<b>CEB<sup>a</sup></b>		
A	94	4.2
B	566	25.4
C	1116	50.2
D/E	450	20.2
<b>Household income</b>		
≤ 1 MW <sup>b</sup>	802	31.9
1 to 2 MW <sup>b</sup>	1085	43.1
3 to 4 MW <sup>b</sup>	341	13.6
≥ 5 MW <sup>b</sup>	287	11.4
<b>Smoking</b>		
No	2414	96.4
Yes	89	3.6
<b>Alcohol</b>		
Low risk	2026	80.6
High risk	489	19.4
<b>Illicit drugs</b>		
Never used	2031	81.9
Already used or currently using	450	18.1
<b>Physical inactivity</b>		
No	1379	55.1
Yes	1123	44.9
<b>Depression</b>		
No	2219	88.2
Yes	296	11.8
<b>Suicide risk</b>		
Low	2382	94.5
High	139	5.5

<sup>a</sup>Brazilian Economic Classification. <sup>b</sup>Minimum wage (US\$ 270.76).

**Table 2.** Goodness-of-fit measures of the structural equation models. São Luís, Brazil (2021).

Goodness-of-fit measure	Expected	Observed	Observed
		Depression	Suicide risk
$\chi^2$ <sup>a</sup>		280,691	282,033
Degrees of freedom		49	49
<i>P</i> value $\chi^2$		< 0.0001	< 0.0001
RMSEA <sup>b</sup>	< 0.06	0.043	0.043
90% CI <sup>c</sup>	< 0.08	0.039 – 0.048	0.039 – 0.048
CFI <sup>d</sup>	> 0.95	0.988	0.988
TLI <sup>e</sup>	> 0.95	0.981	0.980

<sup>a</sup>Chi-squared test. <sup>b</sup>Root mean square error of approximation. <sup>c</sup>Confidence interval. <sup>d</sup>Comparative fit index. <sup>e</sup>Tucker-Lewis index.

**Table 3.** Factor loading, standard error, and p-values of the indicators of latent variables (household socioeconomic status and substance use behaviors). São Luís, Brazil (2021).

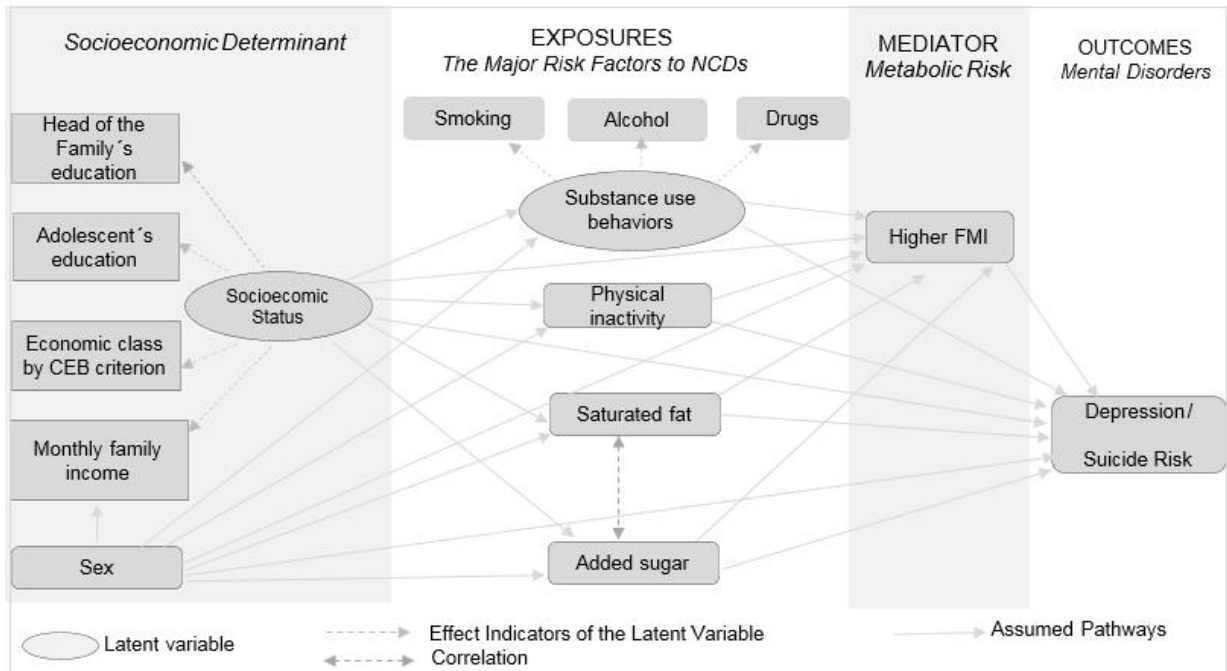
Latent variable		Depression			Suicide risk		
		Standardized coefficient	Standard error	<i>P</i> -value	Standardized coefficient	Standard error	<i>P</i> -value
<b>Socioeconomic status<sup>a</sup></b>							
Household's education	head	0.640	0.019	<0.001	0.641	0.019	<0.001
Economic class		0.885	0.020	<0.001	0.883	0.019	<0.001
Adolescent's education		0.527	0.023	<0.001	0.527	0.023	<0.001
Monthly income	household	0.520	0.020	<0.001	0.522	0.020	<0.001
<b>Substance use behaviors<sup>b</sup></b>							
Smoking		0.818	0.044	<0.001	0.824	0.044	<0.001
Illicit drugs		0.665	0.040	<0.001	0.654	0.040	<0.001
Alcohol		0.775	0.043	<0.001	0.782	0.044	<0.001

<sup>a</sup>Household socioeconomic status: latent variable defined by the educational level of the household head, economic class, adolescent's educational level, and household income. <sup>b</sup>Substance use behaviors: defined by cigarette, illicit drug, and alcohol use.

**Table 4.** Standardized coefficient, standard error and p-values of the total and direct effects of the explanatory variables on multiple outcomes. São Luís, Brazil (2021).

Explanatory variable	Effect	Depression			Suicide risk			
		Standardized coefficient	Standard error	P-value	Effect	Standardized coefficient	Standard error	P-value
<b>Household SES<sup>a</sup></b>	Direct	-0.110	0.040	0.006	Direct	-0.090	0.044	0.040
	Total	-0.102	0.039	0.008	Total	-0.075	0.043	0.081
	Direct	0.094	0.034	0.005	Direct	0.100	0.040	0.012
Added sugar	Total	0.094	0.034	0.006	Total	0.098	0.040	0.014
<b>Higher fat mass index</b>	Direct	0.003	0.026	0.904	Direct	0.049	0.031	0.112
<b>Substance use behaviors<sup>b</sup></b>	Direct	0.304	0.048	< 0.001	Direct	0.356	0.058	< 0.001
	Direct	0.024	0.048	0.612	Direct	0.057	0.061	0.343
	Direct	0.310	0.044	< 0.001	Direct	0.207	0.060	0.001
<b>Sex</b>	Total	0.263	0.031	< 0.001	Total	0.188	0.041	< 0.001

<sup>a</sup>Household socioeconomic status: latent variable defined by the educational level of the household head, economic class, adolescent's educational level, and household income. <sup>b</sup>Substance use behaviors: defined by cigarette, illicit drug, and alcohol use.



**Fig 1.** Theoretical model proposed to analyze the association between the major risk factors for noncommunicable diseases (NCDs) and mental disorders in adolescents. São Luís, Brazil.

## Supplementary Material

**Supplemental Table 1.** Goodness-of-fit measures of the structural equation models. São Luís, Brazil (2021).

Goodness-of-fit measure	Expected	Observed	Observed
		Depression	Suicide risk
$\chi^2$ <sup>a</sup>		2018.036	2420.896
Degrees of freedom		102	118
<i>P</i> value $\chi^2$		< 0.0001	< 0.0001
RMSEA <sup>b</sup>	< 0.06	0.001	0.001
90% CI <sup>c</sup>	< 0.08	0.083 – 0.090	0.085 – 0.091
CFI <sup>d</sup>	> 0.95	0.909	0.899
TLI <sup>e</sup>	> 0.95	0.879	0.869

<sup>a</sup>Chi-squared test. <sup>b</sup>Root mean square error of approximation. <sup>c</sup>Confidence interval. <sup>d</sup>Comparative fit index. <sup>e</sup>Tucker-Lewis index.

**Supplemental Table 2.** Factor loading, standard error, and *p*-values of the indicators of latent variables (household socioeconomic status, substance use behaviors, unhealthy diet and healthy diet). São Luís, Brazil (2021).

Latent variable	Depression			Suicide risk		
	Standardized coefficient	Standard error	<i>P</i> -value	Standardized coefficient	Standard error	<i>P</i> -value
<b>Socioeconomic status<sup>a</sup></b>						
Household's head education	0.633	0.020	<0.001	0.596	0.020	<0.001
Economic class	0.775	0.020	<0.001	0.700	0.020	<0.001
Adolescent's education	0.553	0.023	<0.001	0.518	0.023	<0.001
Monthly household income	0.491	0.021	<0.001	0.458	0.021	<0.001
<b>Substance use behaviors<sup>b</sup></b>						
Smoking	0.817	0.044	<0.001	0.819	0.044	<0.001
Illicit drugs	0.662	0.040	<0.001	0.649	0.040	<0.001
Alcohol	0.781	0.044	<0.001	0.793	0.045	<0.001
<b>Unhealthy diet<sup>c</sup></b>						
Sugar-sweetened beverages (grams)	0.550	0.012	<0.001	0.550	0.012	<0.001
Fast food (grams)	0.496	0.012	<0.001	0.528	0.012	<0.001
Salty snacks (grams)	0.603	0.011	<0.001	0.596	0.010	<0.001
Sweet foods (grams)	0.746	0.013	<0.001	0.719	0.010	<0.001
<b>Healthy diet<sup>d</sup></b>						
Fruits (grams)	0.668	0.018	<0.001	0.649	0.017	<0.001
Vegetables (grams)	0.429	0.019	<0.001	0.397	0.019	<0.001
Fibers (grams)	0.893	0.019	<0.001	0.934	0.019	<0.001

<sup>a</sup>Household socioeconomic status: latent variable defined by the educational level of the household head, economic class, adolescent's educational level, and household income. <sup>b</sup>Substance use behaviors: defined by cigarette, illicit drug, and alcohol use. <sup>c</sup>Unhealthy diet: defined by sugar-sweetened beverages (grams), fast food (grams), salty snacks (grams) and sweets foods (grams). <sup>d</sup>Healthy diet: defined by fruits (grams), vegetables (grams) and fibers (grams).



**Supplemental Table 3.** Standardized coefficient, standard error and p-values of the total and direct effects of the explanatory variables on multiple outcomes. São Luís, Brazil (2021).

Explanatory variable	Effect	Depression			Suicide risk			
		Standardized coefficient	Standard error	P-value	Standardized coefficient	Standard error	P-value	
<b>Household SES<sup>a</sup></b>	Direct	-0.019	0.064	0.766	Direct	0.114	0.136	0.403
	Total	-0.088	0.043	0.039	Total	-0.034	0.058	0.561
<b>Unhealthy diet<sup>b</sup></b>	Direct	0.142	0.049	0.004	Direct	0.207	0.080	0.010
	Total	0.145	0.048	0.003	Total	0.211	0.072	0.003
<b>Higher fat mass index</b>	Direct	0.025	0.029	0.381	Direct	0.016	0.054	0.772
<b>Healthy diet<sup>c</sup></b>	Direct	0.019	0.044	0.665	Direct	0.019	0.077	0.809
<b>Substance use behaviors<sup>d</sup></b>	Direct	0.291	0.049	< 0.001	Direct	0.355	0.060	< 0.001
<b>Physical inactivity</b>	Direct	0.051	0.047	0.277	Direct	0.071	0.061	0.243
<b>Sex</b>	Direct	0.285	0.056	< 0.001	Direct	0.315	0.127	0.013

<sup>a</sup>Household socioeconomic status: latent variable defined by the educational level of the household head, economic class, adolescent's educational level, and household income. <sup>b</sup>Unhealthy diet: defined by sugar-sweetened beverages (grams), fast food (grams), salty snacks (grams) and sweets foods (grams). <sup>c</sup>Healthy diet: defined by fruits (grams), vegetables (grams) and fibers (grams). <sup>d</sup>Substance use behaviors: defined by cigarette, illicit drug, and alcohol use.

**Supplemental Table 4.** Standardized coefficients, standard errors and p-values of direct effects analysing the association between food consumption variables and “depression” and “suicide risk” São Luís, Brazil (2021).

Variable	Depression			Suicide risk		
	Standardized coefficient	Standard error	p-value	Standardized coefficient	Standard error	p-value
<b>Fast food (grams)</b>	0.076	0.029	0.009	0.077	0.039	0.047
<b>Salty snacks (grams)</b>	0.070	0.030	0.019	0.032	0.040	0.420
<b>Sweet foods (grams)</b>	0.053	0.030	0.046	0.072	0.035	0.040
<b>Sugar-sweetened beverages (grams)</b>	0.111	0.028	< 0.001	0.116	0.033	< 0.001

**5.2 Artigo 2**

FENÓTIPO DA RESISTÊNCIA À INSULINA ESTÁ ASSOCIADO AO FENÓTIPO DE RISCO VASCULAR AO FINAL DA SEGUNDA DÉCADA DE VIDA: ESTUDO DE BASE POPULACIONAL (A ser submetido a Diabetes Care de Impacto JCR 19.112, Qualis A1)

## Title Page

### Original article

**Short title:** Insulin Resistance Phenotype and Vascular Risk Phenotype

### Authors

Janaina Maiana Abreu BARBOSA<sup>1</sup>

Vanda Maria Ferreira SIMÕES<sup>1</sup>

\*Cecilia Claudia Costa RIBEIRO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>São Luís, Maranhão, Brazil, Graduate Program in Public Health, Public Health Department, Federal University of Maranhão.

<sup>2</sup>São Luís, Maranhão, Brazil, Department of Dentistry, Federal University of Maranhão.

### Author correspondence:

Cecilia C. C. Ribeiro, Graduate Program in Public Health, Public Health Department, Federal University of Maranhão, Rua Barão de Itapary, 155 - Centro, São Luís (MA), CEP 65020-070, Brazil. Telephone number: +55 98 3272-8572. E-mail: [cecilia\\_ribeiro@hotmail.com](mailto:cecilia_ribeiro@hotmail.com)

Statement on the individual contribution of each of the authors to the article: Study design and design: JMAB, CCCR, VMFS. Analysis and interpretation of data: JMAB, CCCR. Manuscript elaboration: JMAB, CCCR. Critical reading of the manuscript and final approval of the version to be published: JMAB, CCCR, VMFS.

Fenótipo da resistência à insulina está associado ao fenótipo de risco vascular ao final da segunda década de vida: estudo de base populacional

Insulin resistance phenotype is associated with vascular risk phenotype at the end of the second decade of life: a population-based study

## RESUMO

Nossa hipótese é que eventos precoces dos continuums do diabetes e cardiovascular estariam em curso, e associados entre si em adolescentes. Investigamos a associação entre o *Fenótipo da Resistência à Insulina* e *Fenótipo de Risco Vascular* ao final da segunda década de vida, e caminhos indiretos partindo da vulnerabilidade social, consumo de álcool e gordura corporal. Estudo de base populacional aninhado a Coorte RPS, São Luís, Brasil, seguimento aos 18-19 anos (n=2.515). O modelo teórico analisou a associação entre o *Fenótipo da Resistência à Insulina* e *Fenótipo de Risco Vascular* por sexo, através da modelagem de equações estruturais. O *Fenótipo da Resistência à Insulina* foi a variável latente deduzida da correlação da razão Triglicérides HDL, índice Triglicérides-Glicemia e VLDL; o *Fenótipo de Risco Vascular* foi deduzido da Pressão Arterial Sistólica, Pressão Arterial Diastólica e Velocidade de Onda de Pulso. O *Fenótipo da Resistência à Insulina* foi diretamente associado ao *Fenótipo de Risco Vascular* no masculino (coeficiente padronizado CP=0,183; p<0,001) e feminino (CP=0,152; p<0,001). O *Fenótipo da Resistência à Insulina* foi via indireta na associação entre o consumo de álcool e do maior índice de massa gorda com o *Fenótipo de Risco Vascular*. O VLDL foi o indicador com maior carga fatorial, emergindo como um marcador da resistência à insulina ligada ao risco cardiovascular nos jovens. O menor nível socioeconômico, uso nocivo do álcool e maior gordura corporal também explicaram os dois fenótipos. A associação do *Fenótipo da Resistência à Insulina* e *Fenótipo de Risco Vascular* é sugestiva de mecanismos fisiopatológicos comuns, presentes nos eventos precoces nos continuums do diabetes e cardiovascular na adolescência.

**Palavras-chave:** Adolescentes. Pressão arterial. VLDL-Colesterol. Resistência à Insulina. Velocidade de onda de pulso.

## ABSTRACT

Our hypothesis is that early events of the diabetes and cardiovascular continuums would be ongoing, and associated with each other in adolescents. We investigated the association between *Insulin Resistance Phenotype* and *Vascular Risk Phenotype* at the end of the second decade of life, and indirect paths starting from social vulnerability, alcohol consumption and body fat. Population-based study nested within the RPS Cohort, São Luís, Brazil, follow-up at 18-19 years (n=2,515). The theoretical model analyzed the association between *Insulin Resistance Phenotype* and *Vascular Risk Phenotype* by sex, through structural equation modeling. The *Insulin Resistance Phenotype* was the latent variable deduced from the correlation of the HDL Triglycerides ratio, Triglycerides-Glycemia index and VLDL; the *Vascular Risk Phenotype* was deduced from Systolic Blood Pressure, Diastolic Blood Pressure and Pulse Wave Velocity. The *Insulin Resistance Phenotype* was directly associated with the *Vascular Risk Phenotype* in males (standardized coefficient CP=0.183; p<0.001) and females (CP=0.152; p<0.001). The *Insulin Resistance Phenotype* was an indirect way in the association between alcohol consumption and the highest fat mass index with the *Vascular Risk Phenotype*. VLDL was the indicator with the highest factor loading, emerging as a marker of insulin resistance linked to cardiovascular risk in young people. Lower socioeconomic status, harmful use of alcohol and higher body fat also explained the two phenotypes. The association of *Insulin Resistance Phenotype* and *Vascular Risk Phenotype* is suggestive of common pathophysiological mechanisms present in early events in the continuums of diabetes and cardiovascular disease in adolescence.

**Keywords:** Adolescents. Blood pressure. VLDL-cholesterol. Insulin resistance. Pulse wave velocity.

## Introdução

Eventos cardiovasculares mais graves, como doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio chamados *Major Adverse Cardiac Event* (MACE) acometem indivíduos na vida adulta (1). Décadas antes, no período de latência dos MACE já está em curso o *continuum* cardiovascular, uma cadeia de eventos fisiopatológicos mais precoces envolvendo estresse oxidativo, respostas inflamatórias, disfunção endotelial e aterosclerose (2).

O Diabetes Tipo 2 também tem a característica de *continuum*, com envolvimento do estresse oxidativo e resposta inflamatória, envolvendo progressivamente alterações nas vias da sinalização da insulina, mudanças no transporte de glicose, disfunção das células beta pancreática até o diagnóstico clínico da doença (3). O Diabetes Tipo 2 é reconhecido fator de risco para as DCV (4).

Entretanto, antes mesmo da hiperglicemia instalada, o excesso de ácidos graxos no pâncreas, fígado e coração aumenta a secreção da insulina e a produção hepática de glicose, resulta na disfunção diastólica (5). No fígado, a liberação dos ácidos graxos livres resulta em hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia pela *lipogenesis de novo* (6), e secreção de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) (7). O aumento dos triglicerídeos também resulta na inflamação e disfunção endotelial, ambiente ideal para aterogênese antes de instalado o Diabetes Tipo 2 (8).

Assim, a dislipidemia e obesidade visceral parecem implicadas na gênese do diabetes e DCV (9), com envolvimento da inflamação vascular e à disfunção endotelial precocemente (10). Nossa hipótese é que eventos precoces dos *continuums* do diabetes e cardiovascular estariam em curso e já associados entre si na adolescência, período sensível ao desenvolvimento humano.

Para representar eventos precoces do *continuum* do Diabetes Tipo 2 propomos no presente estudo a variável latente *Fenótipo da Resistência à Insulina*, deduzida da variância compartilhada dos indicadores: razão Triglicerídeos HDL (TG/HDL), índice Triglicerídeos-Glicemia (TyG) e níveis de VLDL, reduzindo viés de aferição da resistência à insulina nos adolescentes. O *Fenótipo da Resistência à Insulina* foi estudado em associação com o *Fenótipo de Risco Vascular*, variável latente representando a variância compartilhada entre Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD) e Velocidade de Onda de Pulso carótida-femoral (VOP), proposta anteriormente por nosso grupo de pesquisa para aferir alterações vasculares incipientes em jovens (11).

Neste estudo investigamos a associação entre o *Fenótipo da Resistência à Insulina e Fenótipo de Risco Vascular* ao final da segunda década de vida, em modelagem que considerou a complexidade desta relação, com ajustes para determinantes sociais, consumo de álcool e gordura corporal nos jovens.

## **Métodos**

### **Delineamento do estudo**

Estudo de base populacional aninhado a Coorte RPS, São Luís, Brasil, seguimento dos adolescentes aos 18-19 anos (n=2515) nos meses de janeiro a novembro de 2016.

Todos os indivíduos que participaram ao nascimento da coorte inicial foram convidados a participar do segundo seguimento (n=687). Com o objetivo de aumentar o poder da amostra, e para prevenir perdas futuras, a coorte foi aberta para incluir outros indivíduos nascidos em São Luís – MA no ano de 1997, numa primeira etapa a partir de sorteio utilizando o banco do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) (n=1.133). Numa segunda etapa incluindo voluntários identificados nas escolas e universidades e com registros no SINASC e nascidos também em 1997 (n=695). Dessa forma, a amostra deste estudo foi constituída por 2.515 adolescentes.

### **Procedimentos de coleta de dados**

Nesta pesquisa foram utilizadas as seguintes informações dos adolescentes: sexo, escolaridade do adolescente e do chefe da família, classe econômica, renda familiar mensal, consumo de bebida alcoólica, índice de massa gorda, razão TG/HDL, índice TyG, níveis de VLDL, PAS, PAD e VOP.

A situação socioeconômica variável latente, formada pelos seguintes indicadores: 1) Escolaridade do chefe da família, 2) Escolaridade do adolescente (ensino fundamental, médio e superior); 3) Classe econômica (A, B, C, D/E) pelo critério CEB - Classificação Econômica Brasil, sendo a Classe A mais elevada e 4) Renda familiar mensal com base no salário mínimo nacional brasileiro vigente no período de 2016 (R\$ 880,00). A variável sexo, foi dicotomizada em masculino e feminino. O consumo de bebida alcoólica foi avaliado através do questionário *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT) da Organização Mundial da Saúde, classificado em baixo e alto risco.

A massa gorda foi calculada por densitometria por dupla emissão de raios-X (DEXA) e a aferição da altura por meio do estadiômetro (Altura Exata®). Como parâmetro da gordura

corporal utilizou-se o índice de massa gorda, correspondendo a massa gorda (kg) dividido pelo quadrado da altura (m<sup>2</sup>), sendo utilizada como variável contínua.

Para coleta de sangue, amostras de 40mL de sangue foram coletadas da veia cubital. Com base na análise do sangue foram mensurados os níveis de triglicerídeos (TG) (mg/dL), lipoproteína de alta densidade (HDL) (mg/dL), glicemia (mg/dL) e VLDL (mg/dL). Esses marcadores foram analisados por meio do analisador hematológico Sysmex XE-2100®.

A razão TG/HDL foi utilizada como um marcador metabólico da resistência à insulina (12); índice de TyG que é um marcador de resistência à insulina mais acessível à prática clínica que o índice de HOMA – IR e se baseia no produto entre a glicemia e triglicerídeos, calculado a partir da seguinte fórmula:  $\text{Ln} [\text{Triglicerídeos (mg/dL)} \times \text{glicemia em jejum (mg/dL)/2}]$ , onde Ln é o logaritmo neperiano (13); e os níveis de VLDL, partícula com elevadas concentrações de triglicerídeos e também utilizada como um marcador da resistência à insulina em adolescentes (14). Todos estes indicadores da resistência insulínica foram utilizados como variáveis contínuas.

A pressão arterial foi medida pelo método oscilométrico com aparelho OMRON modelo HEM-742INT® (Omron, São Paulo, Brasil). As medidas foram obtidas após pelo menos cinco minutos em repouso e feitas com intervalo de um minuto, na posição sentada, com o braço dominante apoiado em suporte de modo que ele ficasse no mesmo nível do coração, e a média entre as três medidas foi utilizada para análise. Após a aferição da pressão arterial, foi medida a VOP no segmento carotídeo-femural, utilizando o sistema automático computadorizado *SphymoCor AtCor Medical* (11). As variáveis PAS, PAD e VOP também foram analisadas de forma contínua.

### **Variáveis latentes**

Este estudo usou como variáveis latentes:

- 1) *Situação Socioeconômica Familiar*, deduzida por variância compartilhada dos indicadores escolaridade do chefe da família, escolaridade do adolescente, classe econômica pelo critério CEB e renda familiar mensal;
- 2) *Fenótipo da Resistência à Insulina*, deduzido por variância compartilhada dos valores da razão TG/HDL, índice TyG e níveis de VLDL;
- 3) *Fenótipo de Risco Vascular*, deduzido por variância compartilhada dos valores da PAS, PAD e VOP.

### **Modelo teórico proposto**



A latente *Situação Socioeconômica Familiar* foi considerada a determinante mais distal, e explicaria todas demais variáveis do modelo. O uso nocivo do álcool estaria associado ao maior índice de massa gorda, *Fenótipo da Resistência à Insulina* e *Fenótipo de Risco Vascular*. O maior índice de massa gorda estaria associado com o *Fenótipo da Resistência à Insulina* e com *Fenótipo de Risco Vascular*. O *Fenótipo da Resistência à Insulina* estaria associado ao *Fenótipo de Risco Vascular*.

### **Análise estatística**

Os dados descritivos foram analisados por meio do software estatístico STATA®, versão 16.0. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas.

Os sexos feminino e masculino foram testados em modelos separados, por meio de Modelagem de Equações Estruturais (MEE). Para as variáveis latentes, foi adotado como critério de avaliação de validade convergente cargas fatoriais acima de 0,50 em Análise Fatorial Confirmatória (AFC). Foram adotados os parâmetros *Root Mean Square Error of Approximation* (RMSEA) com limite superior do intervalo de confiança de 90% inferior a 0,08 e CFI (*Comparative Fit Index*) e TLI (*Tucker-Lewis Index*) > 0,95. Na MEE foi utilizado o estimador *Weighted Least Square Mean and Variance Adjusted* (WLSMV) e parameterização theta e para determinar se os dados estavam de acordo com o modelo teórico, foram consideradas as mesmas estimativas descritas para AFC (15), utilizando-se o software Mplus 8.0®.

### **Aspectos éticos**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário - UFMA (número do parecer: 1.302.489) e todos os adolescentes que participaram da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE).

### **Resultados**

Participaram do estudo 2.515 adolescentes com idade de 18 e 19 anos, 52,5% (n=1.319) eram do sexo feminino, 69,9% (n=1.758) tinham ensino médio completo, 50,2% (n=1.116) pertenciam a classe econômica C e 43,1% (n=1.085) tinham renda familiar de 1 e <2 salários mínimos mensais. Quanto a escolaridade do chefe da família, 59,3% (n=1.339) tinham ensino médio completo. O uso nocivo do álcool, foi identificado em 19,4% (n=489) (Tabela 1).

Os modelos do sexo masculino e feminino apresentaram bons índices de ajustes (Tabela 2). Todos os indicadores das variáveis latentes *Situação Socioeconômica Familiar*, *Fenótipo da Resistência à Insulina* e *Fenótipo de Risco Vascular* mostraram boa validade convergente com cargas fatoriais acima de 0,5, para ambos os sexos. O VLDL foi o indicador com maior carga fatorial no sexo masculino (coeficiente padronizado CP=0.990;  $p<0,001$ ) e no feminino (CP=0.969;  $p<0,001$ ), com elevada validade discriminante que respondeu quase pela totalidade da latente da Resistência à Insulina (Tabela 3).

O *Fenótipo da Resistência à Insulina* foi associado ao *Fenótipo de Risco Vascular* no sexo masculino (CP=0,183;  $p<0,001$ ) e no feminino (CP=0,152;  $p<0,001$ ). Além disso, o *Fenótipo da Resistência à Insulina* foi uma via indireta para a associação entre o uso nocivo do álcool e o *Fenótipo de Risco Vascular* no sexo masculino (CP=0,020;  $p=0,006$ ) e no feminino (CP=0,014;  $p=0,039$ ). O *Fenótipo da Resistência à Insulina* também foi uma via indireta para a associação do maior índice de massa gorda e *Fenótipo de Risco Vascular* no sexo masculino (CP=0,054;  $p<0,001$ ) e no feminino (CP=0,041;  $p<0,001$ ) (Figura1).

Com achados secundários, a maior *Situação Socioeconômica* foi associada aos menores valores do *Fenótipo da Resistência à Insulina* no sexo masculino (CP=-0,081;  $p=0,028$ ) e no feminino (CP=-0,126;  $p<0,001$ ). A *Situação Socioeconômica Familiar* também foi associada aos menores valores do *Fenótipo de Risco Vascular*, mas somente no sexo feminino (CP=-0,157;  $p<0,001$ ); enquanto a maior *Situação Socioeconômica Familiar* foi associada ao maior índice de massa gorda no sexo masculino (CP=0,229;  $p<0,001$ ). O uso nocivo do álcool foi associado ao *Fenótipo da Resistência à Insulina* no sexo masculino (CP=0,112;  $p=0,001$ ) e no feminino (CP=0,092;  $p=0,036$ ). O maior índice de massa gorda também foi associado ao *Fenótipo da Resistência à Insulina* no sexo masculino (CP=0,296;  $p<0,001$ ) e no feminino (CP=0,273;  $p<0,001$ ); e também foi diretamente associado aos maiores valores do *Fenótipo de Risco Vascular* no sexo masculino (CP=0,191;  $p<0,001$ ) e no feminino (CP=0,296;  $p<0,001$ ) (Figura1).

## Discussão

Nossos achados confirmam a hipótese que eventos precoces dos *continuums* do diabetes e cardiovascular já estão presentes em adolescentes, mostrando que o *Fenótipo da Resistência à Insulina* e o *Fenótipo de Risco Vascular* foram associados entre si, em ambos os sexos. O *Fenótipo da Resistência à Insulina* também foi via indireta da associação entre o maior índice de massa gorda e o *Fenótipo de Risco Vascular*. O uso nocivo do álcool foi diretamente

associado ao *Fenótipo da Resistência à Insulina*, e indiretamente associado ao *Fenótipo de Risco Vascular*, pela via do aumento do *Fenótipo da Resistência à Insulina*.

O *Fenótipo da Resistência à Insulina* apresentou elevada validade convergente (CF >0,7) para os indicadores razão TG/HDL, índice TyG e níveis de VLDL, em ambos os sexos. O aumento dos triglicerídeos são o evento-chave na alteração da sensibilidade à insulina, já evidenciado no tecido adiposo branco (16) e no fígado (6). A razão TG/HDL vem sendo apontada como marcador precoce da resistência à insulina, capaz de prever o Diabetes Tipo 2 (17). Além disso, a razão TG/HDL é apontada como superior ao HOMA-IR para o diagnóstico da resistência à insulina em jovens obesos (18). O índice TyG também é um marcador da resistência à insulina baseado no aumento de fluxo de ácidos graxos livres do tecido adiposo para o fígado, e no aumento dos triglicerídeos hepáticos, são fortes determinantes da resistência à insulina hepática (13). Enquanto isso, a síntese hepática de triglicerídeos resulta no aumento da produção do colesterol VLDL (7).

Observamos no presente estudo validade convergente para todos os indicadores de efeito da variável latente *Fenótipo de Risco Vascular* (PAS, PAD e VOP) para ambos os sexos, em estudo com amostra de base populacional 3,85 vezes maior que a do nosso estudo anterior (n=653) (11). O *Fenótipo de Risco Vascular* foi proposto para representar as alterações vasculares incipientes ligadas ao risco vascular em jovens, e que dispensa a adoção de um ponto de corte para estudos epidemiológicos (11).

O maior índice de massa gorda foi diretamente associado ao *Fenótipo da Resistência à Insulina*, enquanto este *fenótipo* foi uma via indireta na associação entre o maior índice de massa gorda com o *Fenótipo de Risco Vascular*. O aumento dos adipócitos resulta em hipóxia e conseqüentemente ao acúmulo de macrófagos no tecido adiposo, e estes são a principal fonte de mediadores inflamatórios e podem induzir resistência à insulina (19). O estresse oxidativo também presente na obesidade pode culminar em disfunção mitocondrial e conseqüentemente acúmulo de lipídeos, acelerando tanto a resistência à insulina (20) quanto à aterosclerose (21). A resistência à insulina tem sido explicada a partir da visão lipocêntrica, na qual o acúmulo de lipídeos intramusculares provenientes da entrada de ácidos graxos no interior das células inibe a translocação do GLUT-4 para a membrana plasmática levando à perda da absorção de glicose dependente de insulina (22).

O maior índice de massa gorda também foi associado diretamente ao *Fenótipo de Risco Vascular*, o que poderia se dar pelo excesso de gordura, levando à elevação da pressão arterial por meio de aumento da atividade simpática e subsequente reabsorção de sódio e aumento da resistência vascular periférica (23).

O *Fenótipo da Resistência à Insulina* e o *Fenótipo de Risco Vascular* também foram diretamente associados entre si. Como possível explicação, a ingestão excessiva de carboidratos na dieta induz a resistência à insulina no músculo esquelético o que pode promover dislipidemia aterogênica desviando o carboidrato utilizado no armazenamento de glicogênio muscular para *lipogenesis de novo*\* (Figura 2), resultando em aumento dos triglicerídeos plasmáticos, diminuição do HDL e aumento da síntese hepática de triglicerídeos, e consequentemente, aumento da produção de VLDL (24). Os açúcares de adição ativam as vias da lipogênese hepática a partir da glicose (25) e da frutose (26) aumentando os níveis de triglicerídeos plasmáticos e resultam em dislipidemia (27), resistências à insulina (28) e Diabetes Tipo 2 (29) independentemente da adiposidade. A frutose induz a formação mais rápida de ácidos graxos comparados à glicose, uma vez que não possui mecanismos hepáticos de feedback de regulação (30), aumentando a *lipogenesis de novo* e gordura hepática, diminuindo a sensibilidade à insulina, independentemente do ganho de peso (31), contribuindo para maior secreção de VLDL (32).

O VLDL foi o indicador do *Fenótipo da Resistência à Insulina* que teve a maior carga fatorial em ambos os sexos, emergindo no nosso estudo como um marcador da resistência à insulina ligada ao risco cardiovascular em jovens. Pesquisas que usam o VLDL como marcador biológico são mais escassas, ainda que o VLDL esteja associado à resistência à insulina (14) e às DCV (33). O aumento de triglicerídeos e VLDL plasmáticos são determinantes para uma maior secreção de insulina em adolescentes obesos, independente da sensibilidade à insulina inicial (14). A resistência à insulina desempenha um papel importante no metabolismo do VLDL, aumentando a disponibilidade de apolipoproteínas B (ApoB), que é a principal lipoproteína do VLDL, resultando no aumento da síntese hepática de VLDL (34). Paralelamente, níveis de VLDL são considerados importante fator na iniciação e progressão da aterosclerose (33), a qual pode ter início em jovens (35).

O uso nocivo do álcool foi diretamente associado ao *Fenótipo da Resistência à Insulina*. Além disso, o uso nocivo do álcool em jovens foi associado indiretamente ao *Fenótipo de Risco Vascular* pela via do aumento do *Fenótipo da Resistência à Insulina* em ambos os sexos. O consumo excessivo de álcool está relacionado ao estresse oxidativo, respostas inflamatórias (36) e hipertensão (37).

Mais distalmente, a maior *Situação Socioeconômica Familiar* foi associada aos menores valores para o *Fenótipo da Resistência à Insulina* em ambos os sexos. A maior *Situação Socioeconômica Familiar* também foi associada a menores valores para o *Fenótipo de Risco Vascular*, mas apenas no sexo feminino, confirmando estudo anterior que mostra maior risco

cardiovascular e carga da doença especialmente alta para grupos de baixa renda (38). Como explicação para esta diferença entre os sexos, no nosso estudo a maior *Situação Socioeconômica Familiar* foi associada ao maior índice de massa gorda nos meninos. Além disso, o risco cardiovascular também é maior para o sexo masculino (39), o que poderia ser explicado por questões hormonais, possivelmente ligadas a ações do estrogênio ou fatores associados ao cromossomo X que conferem proteção às paredes vasculares no sexo feminino (40).

Algumas limitações devem ser consideradas do presente estudo. O delineamento transversal não permite afirmar a temporalidade entre as variáveis exploratórias com o desfecho vascular; nem mesmo permite descartar causalidade reversa nas associações encontradas, por exemplo a via inversa do *Fenótipo da Resistência à Insulina* aumentando o índice de massa gorda. Como pontos fortes do estudo, destacamos a construção da variável latente *Fenótipo da Resistência à Insulina* utilizada para reduzir erro de aferição dos marcadores precoces da resistência à insulina, e o *Fenótipo de Risco Vascular* em amostra populacional agora testado em sua validade estratificado por sexos para estimativa das alterações vasculares incipientes nos adolescentes.

Este estudo contribui com o conhecimento ao estimar associação entre eventos precoces dos *continuums* do diabetes e cardiovascular através do *Fenótipo da Resistência à Insulina* e *Fenótipo de Risco Vascular*. Menor nível socioeconômico, uso nocivo do álcool e maior gordura corporal também explicaram os dois fenótipos. A associação *Fenótipo da Resistência à Insulina* e *Fenótipo de Risco Vascular* em jovens é sugestiva de mecanismos fisiopatológicos comuns nos *continuums* do diabetes e do *continuum* cardiovascular.

## REFERÊNCIAS

1. Lin FJ, Tseng WK, Yin WH, et al. Residual risk factors to predict major adverse cardiovascular events in atherosclerotic cardiovascular disease patients with and without diabetes mellitus. *Sci Rep* 2017;7:1-9
2. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006;114:2850-2870
3. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414:799-806
4. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-2222
5. Hollingsworth KG, Al-Mrabeh A, Steven S, et al. Pancreatic triacylglycerol distribution in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2015;58:2676-2678

6. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 2002;109:1125-1131
7. Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans: implications for the insulinresistant state. *Diabetes Care* 1996;19:390-393
8. Précoma DB, Oliveira GMM. Update of the cardiovascular prevention guideline of the brazilian society of cardiology – 2019. *Arq Bras Cardiol* 2019;113:787-891
9. Hsueh WA, Lei RE. Cardiovascular risk continuum: implications of insulin resistance and diabetes. *Am J Med* 1998;105:4-14
10. Ryder E, Pedrañez A, Vargas R, et al. Increased proinflammatory markers and lipoperoxidation in obese individuals: inicial inflammatory events? *Diabetes Metab Syndr* 2015;9:280-286
11. Amaral MS, Ribeiro CCC, Alves MTSBE, et al. Modeling Pathways From the Perinatal Factors to the Vascular Risk Phenotype at the End of the Second Decade of Life Birth Cohort, Brazil. *Hypertension* 2020;76:359-365
12. Lin D, Qi Y, Huang C, et al. Associations of lipid parameters with insulin resistance and diabetes: a population-based study. *Clinical Nutrition* 2018;37:1423-1429
13. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord* 2008;6:299-304
14. Tricò D, Natali A, Mari A, et al. Triglyceride-rich very low-density lipoproteins (VLDL) are independently associated with insulin secretion in a multiethnic cohort of adolescents. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:2905-2910
15. Byrne BM: Structural equation modeling with Mplus: basic concepts, applications and programming. New York: Routledge, 2012
16. Asrih M, Jornayvaz FR. Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *J Endocrin* 2013;218:25-36
17. Iwani NA, Jalaludin MY, Zin RM, et al. Triglyceride to HDL-C ratio is associated with insulin resistance in overweight and obese children. *Sci Rep* 2017;7:1-7
18. Liang J, Fu J, Jiang Y, et al. Triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol ratio compared with homeostasis model assessment insulin resistance indexes in screening for metabolic syndrome in the chinese obese children: a cross section study. *BMC Pediatr* 2015;15:1-7
19. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821-1830
20. Di Meo S, Iossa S, Venditti P. Skeletal muscle insulin resistance: role of mitochondria and other ROS sources. *J Endocrinology* 2017;233:15-42
21. Bournat JC, Brown CW. Mitochondrial dysfunction in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:446-452
22. Berggren JR, Hulver MW, Dohm GL, et al. Weight loss and exercise: implications for muscle lipid metabolism and insulin action. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:1191-1195
23. Noubiap JJ, Essouma M, Bigna JJ, et al. Prevalence of elevated blood pressure in children and adolescents in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2017;2:375-386
24. Petersen KF, Dufour S, Savage DB, et al. The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:12587-12594
25. Mittendorfer B, Patterson BW, Klein S, et al. VLDL-triglyceride kinetics during hyperglycemia-hyperinsulinemia: effects of sex and obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:708-715
26. Ter Horst KW, Serlie MJ. Fructose consumption, lipogenesis, and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2017;9:981

27. Haslam DE, Peloso GM, Herman MA, et al. Beverage consumption and longitudinal changes in lipoprotein concentrations and incident dyslipidemia in US adults: the Framingham heart study. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014083
28. Softic S, Stanhope KL, Boucher J, et al. Fructose and hepatic insulin resistance. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2020;57:308-322
29. Imamura F, O'connor L, Ye Z, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ* 2015;351:h3576
30. Stanhope, KL. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2016;53:52-67
31. Schwarz JM, Noworolski SM, Wen MJ, et al. Effect of a high-fructose weight-maintaining diet on lipogenesis and liver fat. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2434-2442
32. Lambert JE. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2014;146:726-735
33. Nakajima K, Tanaka A. Atherogenic postprandial remnant lipoproteins; VLDL remnants as a causal factor in atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2018;478:200-215
34. Sparks JD, Sparks CE, Adeli K. Selective hepatic insulin resistance, VLDL overproduction, and hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:2104-2112
35. Rover MR, Kupek E, Delgado RC, et al. Lipid profile and its relationship with risk factors for atherosclerosis in children and adolescents. *Rev Bras Anal Clin* 2010;42:191-195.
36. Tan HK, Yates E, Lilly K, et al. Oxidative stress in alcohol-related liver disease. *World J Hepatol* 2020;12:332-349
37. Aladin AI, Chevli PA, Ahmad M.I, et al. Alcohol Consumption and Systemic Hypertension (from the Third National Health and Nutrition Examination Survey). *Am J Cardiol.* 2021;160:60-66
38. Valero-Elizondo J, Hong JC, Spatz ES, et al. Persistent socioeconomic disparities in cardiovascular risk factors and health in the United States: Medical Expenditure Panel Survey 2002-2013. *Atherosclerosis* 2018;269:301-305
39. Sandberg K, Ji H. Sex differences in primary hypertension. *Biol Sex Differ* 2012;3:1-21
40. Arnold AP, Cassis LA, Eghbali M, et al. Sex hormones and sex chromosomes cause sex differences in the development of cardiovascular diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:746-756

**Tabela 1:** Características socioeconômicas e consumo de álcool de adolescentes de São Luís, Brasil (2021).

Variável	n	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	1196	47.5
Feminino	1319	52.5
<b>Escolaridade do adolescente</b>		
Ensino fundamental	83	3.3
Ensino médio	1758	69.9
Ensino superior	672	26.8
<b>Escolaridade do chefe da família</b>		
Ensino fundamental	593	26.3
Ensino médio	1339	59.3
Ensino superior	325	14.4
<b>CEB<sup>a</sup></b>		
A	94	4.2
B	566	25.4
C	1116	50.2
D/E	450	20.2
<b>Renda familiar</b>		
≤ 1 SM <sup>b</sup>	802	31.9
1 - 2 SM <sup>b</sup>	1085	43.1
3 - 4 SM <sup>b</sup>	341	13.6
≥ 5 SM <sup>b</sup>	287	11.4
<b>Alcool</b>		
Baixo risco	2026	80.6
Alto risco	489	19.4

<sup>a</sup>Classificação Econômica Brasil. <sup>b</sup>Salário Mínimo (R\$ 880,00).

**Tabela 2:** Índices de ajuste dos modelos de equações estruturais para associação entre *Fenótipo de Resistência à Insulina* e *Fenótipo de Risco Vascular* em adolescentes. São Luís, Brasil (2021).

Índice de ajuste do modelo	Índices esperados	Índices encontrados	
		Sexo masculino	Sexo feminino
$\chi^2$ <sup>a</sup>		240.869	342.131
Degrees of freedom		132	132
P value $\chi^2$		< 0,0001	< 0,0001
RMSEA <sup>b</sup>	< 0.06	0.058	0.058
90% CI <sup>c</sup>	< 0.08	0,054 – 0,063	0,054 – 0,063
CFI <sup>d</sup>	> 0.95	0.979	0.979
TLI <sup>e</sup>	> 0.95	0.974	0.974

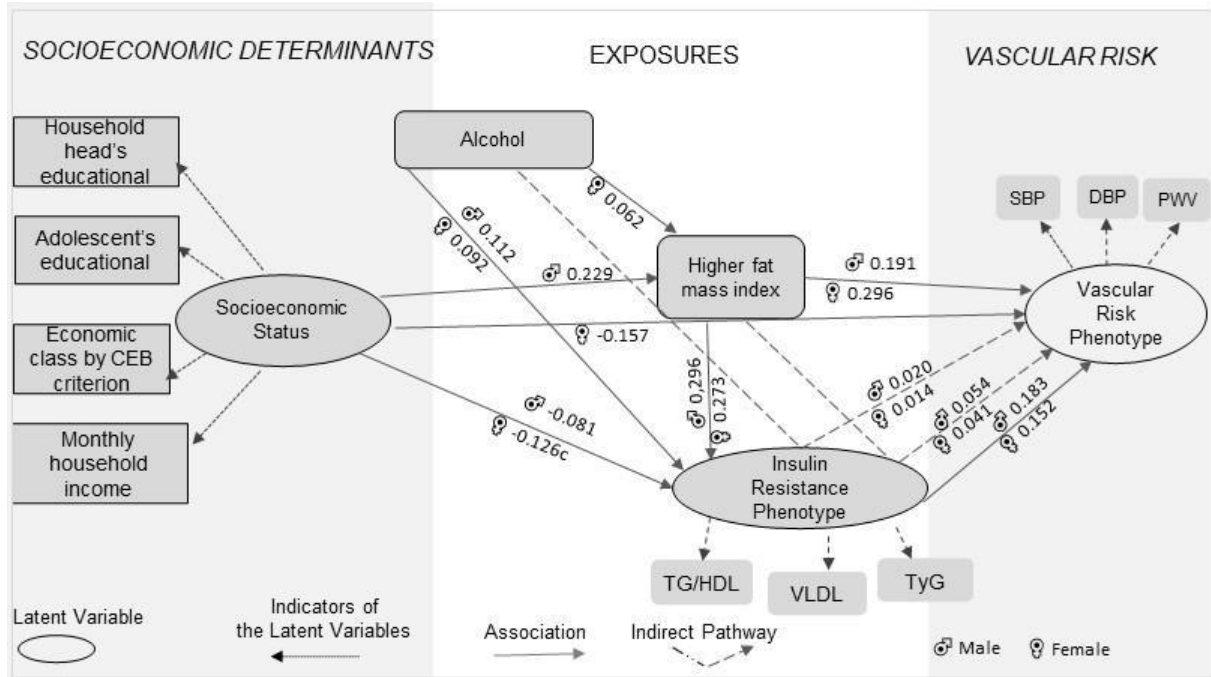
<sup>a</sup>Teste qui-quadrado. <sup>b</sup>Root mean square error of approximation. <sup>c</sup>Intervalo de confiança. <sup>d</sup>Comparative fit index. <sup>e</sup>Tucker Lewis index.



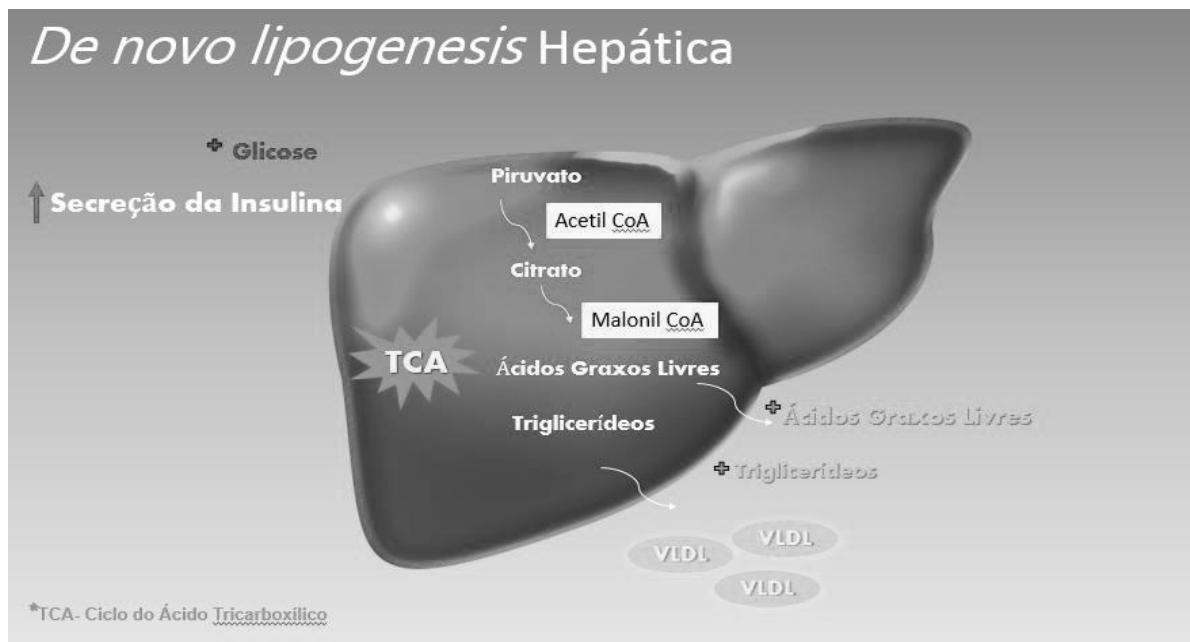
**Tabela 3:** Carga fatorial, erro padrão e valores de p dos indicadores das variáveis latentes: Situação Socioeconômica Familiar, Fenótipo de Resistência à Insulina e Fenótipo de Risco Vascular. São Luís, Brasil (2021).

Variável latente	Sexo masculino			Sexo feminino		
	Coefficiente padronizado	Erro padrão	P-valor	Coefficiente padronizado	Erro padrão	P-valor
Situação Socioeconômica Familiar <sup>a</sup>						
Escolaridade do chefe da família	0.646	0.023	<0.001	0.641	0.022	<0.001
Classe econômica	0.853	0.025	<0.001	0.894	0.022	<0.001
Escolaridade do adolescente	0.534	0.027	<0.001	0.566	0.027	<0.001
Renda familiar mensal	0.499	0.023	<0.001	0.533	0.022	<0.001
<b>Fenótipo de Resistência à Insulina<sup>b</sup></b>						
Razão TG/HDL	0.860	0.007	<0.001	0.774	0.003	<0.001
Níveis de VLDL	0.990	0.006	<0.001	0.969	0.003	<0.001
Índice TyG	0.940	0.011	<0.001	0.800	0.005	<0.001
<b>Fenótipo de Risco Vascular<sup>c</sup></b>						
PAS	0.737	0.016	<0.001	0.825	0.015	<0.001
PAD	0.672	0.015	<0.001	0.723	0.012	<0.001
VOP	0.530	0.015	<0.001	0.618	0.016	<0.001

<sup>a</sup>Situação Socioeconômica Familiar: variável latente definida por escolaridade do chefe da família, classe econômica pelo critério CEB, escolaridade do adolescente e renda familiar mensal; <sup>b</sup>Fenótipo de Resistência à Insulina: definido pela razão Triglicerídeos HDL (TGHDL), VLDL e Índice Triglicerídeos-Glicemia (TyG). <sup>c</sup>Fenótipo de Risco Vascular: Pressão Arterial Sistólica (PAS); Pressão Arterial Diastólica (PAD) e Velocidade de Onda de Pulso carótida-femoral (VOP).



**Figura 1** - Modelo teórico proposto para analisar a associação entre Fenótipo de Resistência à Insulina e Fenótipo de Risco Vascular em adolescentes. São Luís, Brasil (2021).



**Figura 2** – Mecanismo da *lipogenesis de novo*.

O consumo de carboidratos em excesso proporciona uma maior oferta de glicose ao fígado. A resistência à insulina promove o aumento da gliconeogênese e da glicogenólise hepática, aumentando as concentrações de glicose intracelular, com consequente aumento das concentrações de piruvato e de Acetil-CoA a partir da glicólise. O Acetil-CoA participará do ciclo do ácido cítrico para geração de energia. Com o aumento de ATP, e da oferta de Acetil-CoA, o citrato formado a partir da união do Acetil-CoA com o oxalacetato será desviado da rota metabólica para a síntese de Ácidos Graxos Livres hepático (AGL). Os AGL podem ser esterificados para produzir triglicerídeos para armazenamento ou incorporação em partículas de VLDL. Assim, na resistência à insulina, os AGL que entram no fígado a partir da periferia, bem como os derivados da *lipogenesis de novo*, serão preferencialmente esterificados em triglicerídeos.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A adolescência é um período sensível do desenvolvimento humano, e neste período muitos comportamentos de riscos se instalam ou se consolidam. Observamos no primeiro artigo, que a maior exposição aos comportamentos aditivos, como tabagismo, consumo abusivo de álcool e consumo de açúcares de adição foram associados a depressão e ao risco de suicídio nos adolescentes. Estes achados podem ajudar a explicar porque ocorrem agrupamentos das DNT e transtornos mentais na vida adulta.

No segundo artigo, mostramos boas evidências para validação de um *Fenótipo da Resistência à Insulina*, com cargas fatoriais convergentes para os indicadores: razão TG/HDL, índice TyG e níveis de VLDL. O VLDL foi o indicador que teve a maior carga fatorial para o fenótipo proposto, emergindo como candidato a marcador da resistência à insulina ligado ao risco cardiovascular em jovens.

O *Fenótipo da Resistência à Insulina* e *Fenótipo de Risco Vascular* foram diretamente associados entre si, o que é sugestivo de mecanismos fisiopatológicos comuns, que inclusive o efeito não mediado pela gordura corporal. Entretanto, o uso nocivo do álcool e maior gordura corporal também explicaram tanto ao *Fenótipo da Resistência à Insulina* quanto ao *Fenótipo de Risco Vascular* nos jovens.

A adolescência representa uma segunda janela de oportunidades ao desenvolvimento humano, muito embora evidências de intervenções para promoção e proteção da saúde na adolescência ainda sejam escassas (WHO, 2017). Nossos achados dão suporte a utilização dos marcadores da razão TG/HDL, índice TyG e níveis VLDL na rotina de acompanhamento dos adolescentes, pois são parâmetros acessíveis e de baixo custo, que conseguem substituir as técnicas de diagnóstico mais sofisticadas para a resistência à insulina. Em conjunto, nossos achados podem subsidiar a implantação de políticas públicas integradas para promoção da saúde mental e prevenção de DNT em adolescentes, com ações direcionadas para controle de comportamentos aditivos e risco metabólico para minimizar agravos no âmbito físico e mental na vida adulta.

## REFERÊNCIAS

- AGUIRRE, M. et al. Triglycerides/High density lipoprotein cholesterol ratio as a cardiometabolic risk marker in children and adolescents from Mérida city, Venezuela. **Endocrinología, Diabetes y Nutrición** (English ed.). v. 65, n. 2, p. 74-83, 2018.
- AKAHANE, T. et al. Chronic alcohol consumption is inversely associated with insulin resistance and fatty liver in Japanese males. **Nutrients.**, v. 12. n. 4, p.1036, 2020.
- AMARAL, SA. et al. Modeling Pathways From the Perinatal Factors to the Vascular Risk Phenotype at the End of the Second Decade of Life Birth Cohort, Brazil. **Hypertension.** v. 76, n. 2, p. 359-365, 2020.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM – 5: **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**: Porto Alegre: Editora Artmed, 2014.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus (Position Statement). **Diabetes Care.** v. 30, p. S42-S47, 2007.
- AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. **Rev Bras Psiquiatr.** v. 22, n. 3, p.106-15, 2000.
- ANWAR, N; KUPPILI, PP; BALHARA, YPS. Depression and physical noncommunicable diseases: the need for an integrated approach. **WHO South-East Asia J Public Health.** v. 6, p. 12-7, 2017.
- ASRIH, M; JORNAYVAZ, FR. Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. **J Endoc.** v. 218, p. 25-36, 2013.
- ATI, NAL; PARASWATI, MD; WINDARWATI, HD. What are the risk factors and protective factors of suicidal behavior in adolescents? A systematic review. **J Child Adolesc Psychiatr Nurs.** v. 34, p. 7-18, 2021.
- BARRETO, SM. et al. Experimentation and use of cigarette and other tobacco products among adolescents in the Brazilian state capitals (PeNSE 2012). **Rev Bras Epidemiol.** v.17, p. 62-76, 2014.
- BATTA, A. Smoking Disrupts Lipid Profil. **International Journal of Innovative Research & Development.** v. 3, n. 2, p. 43-8, 2014.
- BATTY, GD. et al. Systemic inflammation and suicide risk: cohort study of 419 527 Korean men and women. **J Epidemiol Community Health.** v. 72. n.7, p. 572-4, 2018.
- BAUMAN, CD. et al. Prevalência de dislipidemia em adolescentes da rede de ensino pública. **Rev Bras Enfer.** v. 73, 2020.
- BECKHAUSER, TF; FRANCIS-OLIVEIRA, J; PASQUALE, R. Reactive oxygen species: physiological and physiopathological effects on synaptic plasticity. **J Exp Neurosci.** v. 10 (suppl 1), p. 23-48, 2016.

- BENNETT, JM. et al. Inflammation-nature's way to efficiently respond to all types of challenges: implications for understanding and managing "the epidemic" of chronic diseases. **Front Med.** v. 5, p. 1-30, 2018.
- BEN-SHLOMO, Y; KUH D. A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. **Int J Epidemiol.** v. 31, p. 285-93, 2002.
- BERENSON, GS. Et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. **N Engl J Med.** v. 338, p. 1650-56, 1998.
- BERGGREN, JR. et al. Weight loss and exercise: implications for muscle lipid metabolism and insulin action. **Med Sci Sports Exerc.** v. 36, p. 1191-5, 2004.
- BERK, M. et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? **BMC Med.** v. 11, p. 200, 2013.
- BEZERRA IN, SOUZA AM, PEREIRA RA, SICHIERI R. Consumo de alimentos fora do domicílio no Brasil. **Rev Saude Publica.** v. 47 (supl 1), p. 200-11, 2013.
- BEZERRA, MKA. et al. Estilo de vida de adolescentes estudantes de escolas públicas e privadas em Recife: ERICA. **Cien Saud Colet.** v. 26, p. 221-32, 2021.
- BEZERRA, MKAB. et al. Estilo de vida de adolescentes estudantes de escolas públicas e privadas em Recife: ERICA. **Ciência & Saúde Coletiva.** v. 26, n.1, p. 221-32, 2021.
- BLEIL, ME. et al. Neighborhood socioeconomic status during childhood versus puberty in relation to endogenous sex hormone levels in adult women. **Nurs Res.** v. 64, n. 211, 2015.
- BLOCH, KV. et al. ERICA: prevalences of hypertension and obesity in Brazilian adolescents. **Rev Saude Pública.** **Rev Saud Publica.** v. 50 (supl 1), p. 1-13, 2016.
- BORGES, G. et al. Alcohol, cannabis and other drugs and subsequent suicide ideation and attempt among young Mexicans. **Journal of Psychiatric Research.** v. 91, p. 74-82, 2017.
- BOURNAT, JC; BROWN, CW. Mitochondrial dysfunction in obesity. *Current Opinion in Endocrinology*, **Diabetes and Obesity.** v. 17, n. 5, p. 446-452, 2010.
- BRASIL. Ministério da Economia. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2017-2018: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil.** Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Coordenação de Trabalho e Rendimento. Rio de Janeiro: IBGE, 2020.
- BRASIL. Brazilian Association of Research Companies. **Brazil Economic Classification Criterion - CCEB.** 2015. Disponível em: < <http://www.abep.org/criterio-brasil>> Acesso em: 20 dez 2019.
- BRELLENTHIN, AG. et al. Endocannabinoid and mood responses to exercise in adults with varying activity levels. **Translational Journal of the American College of Sports Medicine.** v. 2, n. 21, p. 138-145, 2017.

BRUCE, DG. et al Clinical risk factors for depressive syndrome in Type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. **Diabet Med.** v. 35, n. 7, p. 903-10, 2018.

BUKA, SL; ROSENTHAL, SR, LACY, ME. Epidemiological study designs: traditional and novel approaches to advance life course health development research. In: Halfon N, Forrest CB, Lerner RM, editors. **Handbook of life course health development.** New York: Springer, p. 541-60, 2018.

BYRNE, BM. **Structural equation modeling with Mplus: basic concepts, applications and programming.** New York: Routledge, 2012.

CAIRNEY, J. et al. Changes over time in physical activity and psychological distress among older adults. **Can J Psychiatry.** v. 54, p. 160-9, 2009.

CAO, ZQ. et al. Blood pressure and obesity among adolescents: A school-based population study in China. **Am J Hypertens.** v. 25, n. 5, p. 576-82, 2012.

CENTRO NACIONAL DE COLABORAÇÃO PARA SAÚDE MENTAL (Reino Unido). **Depressão em Adultos com Problema Crônico de Saúde Física: Tratamento e Gestão.** Leicester (Reino Unido): British Psychological Society; 2010. (NICE Clinical Guidelines, No. 91.) Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK82916/>>. Acesso em: 27 de nov 2020

CHAITON, MO. et al. A systematic review of longitudinal studies on the association between depression and smoking in adolescents. **BMC Public Health.** v. 9, n. 356, p. 1-11, 2009.

CHEN, C et al. Association of lead exposure with cardiovascular risk factors and diseases in Chinese adults. **Environmental Science and Pollution Research.** v. 24, n. 28, p. 22275-83, 2017.

CICERO, AFG. et al. Arterial stiffness, sugar-sweetened beverages and fruits intake in a rural population sample: data from the Brisighella heart study. **Nutrients.** v. 11, n. 11, p. 2674, 2019.

CICOGNA, JIR; HILLESHEIM, D; HALLAL, ALLC. Mortalidade por suicídio de adolescentes no Brasil: tendência temporal de crescimento entre 2000 e 2015. **J Bras Psiquiatr.** v. 68, n.1, p. 1-7, 2019.

CORRÊA-CAMACHO, CR; DIAS-MELICIO, LA; SOARES, AMVC. Aterosclerose, uma resposta inflamatória; **Arq Ciênc Saúde.** v. 14, n. 1, p. 41-8, 2007.

COUTINHO, ESF. et al. ERICA: padrões de consumo de bebidas alcoólicas em adolescentes brasileiros. **Rev Saúde Pública.** v. 50 (supl 1), p. 1-8, 2016.

CURRIE, C. et al. **Social determinants of health and well-being among young people: Health Behaviour in School-Aged Children (HBSC) study: international report from the 2009/2010 survey.**, editors. Europa. 272 p, 2012.

- DANQING, H; LIXIAO, C; WENJIE, J. Sugar-sweetened beverages consumption and the risk of depression: A meta-analysis of observational studies. **J Affect Disord.**, v. 245, p. 348-55, 2019.
- DAW, J; MARGOLIS, R; WRIGHT L. Emerging adulthood, emergent health lifestyles: sociodemographic determinants of trajectories of smoking, binge drinking, obesity, and sedentary behavior. **J Health Soc Behav.** v. 58, n. 2, p. 181-97, 2017.
- DI MEO, S.; IOSSA, S.; VENDITTI, P. Skeletal muscle insulin resistance: role of mitochondria and other ROS sources. **Journal of Endocrinology.** v. 233, n. 1, p. 15-42, 2017.
- DINICOLANTONIO, JJ. et al. Fructose-induced inflammation and increased cortisol: A new mechanism for how sugar induces visceral adiposity. **Prog Cardiovasc Dis.** v. 61, n. 1. p. 3-9, 2018.
- DZAU, VJ; BRAUNWALD, E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. **Am Heart J.** v. 121, p. 1244-63, 1991.
- DZAU, VJ. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). **Circulation.** v. 114, n. 25, p. 2850-70, 2006.
- DZAU, VJ. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II: Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions. **Circulation.** v. 114, n. 25, p. 2871–91, 2006.
- ECKEL, RH. The complex metabolic mechanisms relating obesity to hypertriglyceridemia. **Arterioscler ThrombVasc Biol.** v. 31, p. 1946–8, 2011.
- ERICKSON, KI; LECKIE, RL; WEINSTEIN, AM. Physical activity, fitness and gray matter volume. **Neurobiol Aging.** v. 35, p. 20-8, 2014.
- FALUDI AA. et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose–2017. **Arq Bras Card.** v. 109, p. 1-76, 2017.
- FARHANGI, MA; NIKNIAZ, L; KHODARAHMI, M. Sugar-sweetened beverages increases the risk of hypertension among children and adolescence: a systematic review and dose–response meta-analysis. **Journal of Translational Medicine.** v. 18, n. 1, p. 1-18, 2020.
- FARIA-FILHO, EA. et al. Perceptions of adolescent students about drugs. **Rev Bras Enferm.** v. 68, n. 3, p. 517-23, 2015.
- FARIAS, FC. et al. Fatores de risco cardiovascular em adolescentes: prevalência e associação com fatores sociodemográficos. **Rev Bras Epidemiol.** v. 14, p. 50-62, 2011.
- FERREIRA, VR. et al. Smoking, alcohol consumption and mental health: data from the Brazilian study of cardiovascular risks in adolescents (ERICA). **Addictive Behaviors Reports.** v. 9, p. 100147, 2019.

FIGUEIREDO, VC. et al. ERICA: prevalência de tabagismo em adolescentes brasileiros. **Rev Saúde Pública**. v. 50 (supl 1), p. 1-12, 2016.

FINN, P. Dyslipidemia in overweight and obese school-aged children. **NASN School Nurse**. v. 30, n. 5, p. 255-7, 2015.

FRANZ, MJ. Themed Review: Lifestyle Interventions Across the Continuum of Type 2 Diabetes: Reducing the Risks of Diabetes. **American Journal of Lifestyle Medicine**. v. 1, n. 15, p. 327-334, 2015.

FREEDMAN, DS. et al. The contribution of childhood obesity to adult carotid intima-media thickness: the Bogalusa Heart Study. **Int J Obes**. v. 32, p. 749-56, 2008.

FREITAS, D. et al. Fatores de risco para hipertensão arterial entre estudantes do ensino médio. **Acta Paul Enferm**. v. 25, n. 3, p. 430-4, 2012

FUHRMANN, D; KNOLL, LJ; BLAKEMORE, SJ. Adolescence as a sensitive period of brain development. **Trends Cogn Sci.**, v. 19, n. 10, p. 558-66, 2015.

GARBER, AJ. et al. Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia - when do the risks of diabetes begin? A consensus statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. **Endocrine practice**, v. 14, n. 7, p. 933-46, 2008.

GEBRIE, A. et al. Prevalence and associated factors of overweight/obesity among children and adolescents in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. **BMC Obesity**. v. 5, n. 1, p. 1-12, 2018.

GENOVESI, S. et al. Prevention of cardiovascular diseases in children and adolescents. **High Blood Press Cardiovasc Prev**. v. 26, n. 3, p. 191-7, 2019.

GIUGLIANO, D; CERIELLO, A; PAOLISSO, G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. **Diabetes Care**. v. 19, p. 257-67, 1996.

GLADSTONE, TRG; BEARDSLEE, WR; O'CONNOR, EE. The prevention of adolescent depression. **Psychiatric Clinics of North America**. v. 34, n. 1, p. 35-52, 2011.

GOBBI, G. et al. Association of cannabis use in adolescence and risk of depression, anxiety, and suicidality in young adulthood. A systematic review and meta-analysis. **JAMA Psychiatry**. v. 76, n. 4, p. 426-34, 2019.

GODSLAND, IF; WALTON, C. Insulin resistance and cigarette smoking. **Lancet**. v. 340, p. 607, 1992.

GOODMAN, E; DANIELS, SR; DOLAN, LM. Socioeconomic disparities in insulin resistance: Results from the Princeton School District Study. **Psychosom Med**. v. 69, p. 61-67, 2007.

HAKSING, E. et al. Risk profiles of lipids, blood pressure, and anthropometric measures in childhood and adolescence: project heartBeat. **BMC Obesidade**. v. 3, n. 9, 2016.



HALLGREN, M. et al. Treatment guidelines for depression: Greater emphasis on physical activity is needed. **Eur Psychiatry**. v. 40, p. 1-3, 2017.

HASLAM, DE. et al. Beverage consumption and longitudinal changes in lipoprotein concentrations and incident dyslipidemia in US adults: The Framingham Heart Study. **Journal of the American Heart Association**. v. 9, n. 5, p. e014083, 2020.

HEIM, C. et al. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. **Psychoneuroendocrinology**. v. 33, n. 6, p. 693-710, 2008.

HOLLINGSWORTH, KG. et al. Pancreatic triacylglycerol distribution in type 2 diabetes. **Diabetologia**. v. 58, n. 11, p. 2676-8, 2015.

HORTON, JD; GOLDSTEIN, JL, BROWN, MS. SREBPs: ativadores do programa completo de síntese de colesterol e ácidos graxos no fígado. **J Clin Invest**. v. 109, n. 9, p. 1125-31, 2002.

HRYHORCZUK, C; SHARMA, S; FULTON, SE. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. **Front Neurosci**. v.7, n. 177, p. 1-14, 2013.

HSUEH, WA; LEI, RE. Cardiovascular Risk Continuum: Implications of Insulin Resistance and Diabetes. **J Med**. v. 105, p. 4-14, 1998.

IMAMURA, F. et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. **BMJ**. v. 351, 2015.

IWANI, NA. et al. Triglyceride to HDL-C ratio is associated with insulin resistance in overweight and obese children. **Sci Rep**. v. 7, p. 1-7, 2017.

JACOB, L. et al. Fast food consumption and suicide attempts among adolescents aged 12–15 years from 32 countries. **J Affect Disord**. v. 266, p. 63-70, 2020.

JACOB, L; STUBBS, B; KOYANAGI, A. Consumption of carbonated soft drinks and suicide attempts among 105,061 adolescents aged 12 and 15 years from 6 high-income, 22 middle-income, and 4 low-income countries. **Clin Nutr**. v. 39, n.3, p. 886-92, 2019.

JACQUES, A. et al. The impact of sugar consumption on stress driven, emotional and addictive behaviors. **Neuros Biob Rev**. v.103, p. 178–99, 2019.

JANS, T. et al. Suicidio y conducta autolesiva. In: Rey JM, editor. **Manual de Salud Mental Infantil y Adolescente de la IACAPAP**. Ginebra: Asociación Internacional de Psiquiatría del Niño y el Adolescente y Profesionales Afines, 2017.

JASIK, CB; LUSTIG, RH. Adolescent obesity and puberty: the “perfect storm”. **Ann N Y Acad Sci**. v. 1135, p. 265-79, 2008.

JELLINGER PS, et al. AACE Task Force for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. American Association of Clinical Endocrinologists' guidelines for

management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. **Endocr Pract.** v. 18 Suppl 1, p. 1-78, 2012.

JOHANSEN, D. et al. Food buying habits of people who buy wine or beer: cross sectional study. **BMJ.** v. 332, p.519-22, 2006.

JONES, SA. et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. **Genet Med.** v. 18, n. 5, p. 452-8, 2016.

JORGE, KO. et al. Binge drinking and associated factors among adolescents in a city in southeastern Brazil: a longitudinal study. **Cad Saud Public.** v. 33, n. 2, p. 1-13, 2017.

JUUL, F. et al. Ultra-processed food consumption and excess weight among US adults. **British Journal of Nutrition.** v. 120, n. 1, p. 90-100, 2018.

KAHN, SE; HULL, RL; UTZSCHNEIDER, KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. **Nature.**, v. 444, p. 840–6, 2006.

KALLIO, P. et al. Physical inactivity from youth to adulthood and adult cardiometabolic risk profile. **Preventive Medicine.**, v. 145, p. 106433, 2021.

KANG, D; KIM, Y; JE, Y. Non-alcoholic beverage consumption and risk of depression: epidemiological evidence from observational studies. **Eur J Clin Nutr.**, v. 72, n. 11, p. 1506-16, 2018.

KEARNS, CE; LISHA, NE; LING, PM. Soda intake and tobacco use among young adult bar patrons: A cross-sectional study in seven cities. **Prev Med Rep.**, v. 10, p. 195-9, 2018.

KELL, KP. et al. Added sugars in the diet are positively associated with diastolic blood pressure and triglycerides in children. **Am J Clin Nutr.**, v. 100, p. 46-52, 2014.

KNÜPPEL, A. et al. Sugar intake from sweet food and beverages, common mental disorder and depression: prospective findings from the Whitehall II study. **Scientific REportS.**, v. 7, n. 6287, p. 1-10, 2017.

KOKKEVI, A. et al. Multiple substance use and self-reported suicide attempts by adolescents in 16 European countries. **Eur Child Adolesc Psychiatry.**, v. 21, n.8, p. 443-50, 2012.

KONING, L. et al. Sweetened beverage consumption, incident coronary heart disease, and biomarkers of risk in men. **Circulation.**, v. 125, p. 1735-41, 2012.

KOOB, GF; LE, MM. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. **Neuropsychopharmacology.**, v. 24, n. 2, p. 97-129, 2001.

KOPONEN, H. et al. Association between suicidal behavior and impaired glucose metabolism in depressive disorders. **BMC Psychiatry.**, v. 15, p. 1-8, 2015.

KOSOVA, EC; AUINGER, P; BREMER, AA. The relationships between sugar-sweetened beverage intake and cardiometabolic markers in young children. **J Acad Nutr Diet.**, v. 113, p. 219-27, 2013.

KUH, D; BEM-SHLOMO, Y; SUSSER, E. A life course approach to chronic disease epidemiology. New York: Oxford University Press; 2004.

KUH, D. et al. Life course epidemiology. **J Epidemiol Community Health.** v. 57, n. 10, p. 778-83, 2003.

KUMAR, P. et al. Does depressive symptoms, physical inactivity and substance use catalyze the suicidal tendency among adolescents? Evidence from a cross-sectional study. **Children and Youth Services Review.**, v. 119, p. 105661, 2020.

KUWAHARA, K. et al. Flushing response modifies the association of alcohol consumption with markers of glucose metabolism in Japanese men and women. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research.**, v. 38, n. 4, p. 1042-8, 2014.

KWON, YJ. et al. High-risk drinking is associated with dyslipidemia in a different way, based on the 2010–2012 KNHANES. **Clinica Chimica Acta.**, v. 456, p. 170-5, 2016.

LAHTI-KOSKI, M. et al. Associations of body mass index and obesity with physical activity, food choices, alcohol intake, and smoking in the 1982–1997. FINRISK, S. **The American Journal of Clinical Nutrition.**, v. 75, n. 5, p. 809-17, 2002.

LANA, A; RODRÍGUEZ-ARTALEJO, F; LOPEZ-GARCIA, E. Consumption of sugar sweetened beverages is positively related to insulin resistance and higher plasma leptin concentrations in men and non overweight women. **J Nutr.**, v. 144, p. 1099-105, 2014.

LANE, MM. et al. Ultraprocessed food and chronic noncommunicable diseases: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. **Obesity Reviews.**, v. 22, p. 1-19, 2021.

LAVEBRATT, C. et al. Interleukin-6 and depressive symptom severity in response to physical exercise. **Psychiatry Research.**, v. 252, p. 270-276, 2017.

LEWIS, MN; SHATAT, IF; PHILLIPS, SM. Screening for hypertension in children and adolescents: methodology and current practice recommendations. **Front Pediatr.**, v. 5, p. 51, 2017.

LIANG, J. et al. Triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol ratio compared with homeostasis model assessment insulin resistance indexes in screening for metabolic syndrome in the chinese obese children: a cross section study. **BMC Pediatr.**, v. 15, p. 1-7, 2015.

LIN, D. et al. Associations of lipid parameters with insulin resistance and diabetes: a population-based study. **Clinical Nutrition.**, v. 37, n. 4, p. 1423-9, 2018.

LINDQVIST, D. et al. Oxidative stress, inflammation and treatment response in major depression. **Psychoneuroendocrinology.**, v. 76, p. 197-205, 2017.

LYNCH, J; SMITH, GD. A life course approach to chronic disease epidemiology. **Annu Rev Public Health.** v. 26, p. 1-35, 2005.

LONA, G. et al. Association of blood pressure, obesity and physical activity with arterial stiffness in children: a systematic review and meta-analysis. **Pediatric Research.**, p. 1-11, 2021.

MACHADO, PMA. et al. Santos AM. Análise da estrutura fatorial do Audit em adolescentes entre 18 e 19 anos. **Rev Saúde Pública.**, v. 55, 2021.

MAIA, EG. et al., Dietary patterns, sociodemographic and behavioral characteristics among Brazilian adolescents. **Rev Bras Epidemiol.**, v. 21:e180009, 2018.

MAMMEN, G; FAULKNER G. Physical activity and the prevention of depression: a systematic review of prospective studies. **Am J Prev Med.**, v. 45, p. 649–57, 2013.

MANNAN, M. et al. Prospective associations between depression and obesity for adolescent males and females - A systematic review and metaanalysis of longitudinal studies. **Plos One.** v. 11, n. 6, p. 1-18, 2016.

MESQUITA, ET. et al. Cardiovascular Continuum 25 years – The Evolution of an Etiopathophysiology. **Int J Cardiovasc Sci.** v. 29, n. 1, p. 56-64, 2016.

MICHA, R. et al. association between dietary factors and mortality from heart disease, stroke, and type 2 diabetes in the United States. **JAMA.** v. 317, n. 9, p. 912-24, 2017.

MICHAEL, SL. et al. Physical activity, sedentary, and dietary behaviors associated with indicators of mental health and suicide risk. **Prev Med Rep.** v. 19, p. 101153, 2020.

MIKOLAJCZYK, RT; ANSARI, WE; MAXWELL, AE. Food consumption frequency and perceived stress and depressive symptoms among students in three European countries. **Nutr J.**, v. 8, n. 31, p.1-8, 2009.

MILNEROWICZ, H. et al. Dysfunction of the pancreas in healthy smoking persons and patients with chronic pancreatitis. **Pancreas.**, v. 34, p. 46-54, 2007.

MIRANDA, RC; RAUBER, F; LEVY, RB. Impact of ultra-processed food consumption on metabolic health. **Current Opinion in Lipidology.**, v. 32, n. 1, p. 24-37, 2021.

MITTENDORFER, B. et al. VLDL-triglyceride kinetics during hyperglycemia-hyperinsulinemia: effects of sex and obesity. **Am J Physiol Endocrinol Metab.**, v. 284, p. E708e15, 2003.

MUNHOZ, TN; SANTOS, IS; MATIJASEVICH, A. Depression among Brazilian adolescents: a cross-sectional population-based study. **J Affect Disord.** v. 1, n. 175, p. 281-6, 2015.

MÜNZEL, T; HAHAD, O; DAIBER, A. Double hazard of smoking and alcohol on vascular function in adolescents. **European Heart Journal.**, v. 40, n. 4, p. 354, 2019.

MYKLETUN, A. et al. A population-based cohort study of the effect of common mental disorders on disability pension awards. **Am J Psychiatry.**, v. 163, p. 1412-1418, 2006.

MYKLETUN, A. et al. Levels of anxiety and depression as predictors of mortality: the HUNT study. **Br J Psychiatry.**, v. 195, p. 118-25, 2009.

NAKZ, I. et al. Triglyceride to HDL-C Ratio is Associated with Insulin Resistance in Overweight and Obese Children. **Sci Rep.**, v. 7, p. 1-7, 2017.

NARAIN, A; KWOK, CS; Mamas, MA. Soft drinks and sweetened beverages and the risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. **Int J Clin Pract.**, v. 70, n. 10, p. 791–805, 2016.

NOGUEIRA, KT; FUMO, CM; SILVA, MDA. Tabagismo em adolescentes numa escola da rede pública do estado do Rio de Janeiro. **Rev Adolesc Saud.**, v. 1, p. 6-10, 2004.

NOUBIAP, JJ. et al. Prevalence of elevated blood pressure in children and adolescents in Africa: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Public Health.**, v. 2, n. 8, p. e375-e386, 2017.

NYUNDO, A. et al. Factors associated with depressive symptoms and suicidal ideation and behaviours amongst sub-Saharan African adolescents aged 10-19 years: cross-sectional study. **Trop Med Int Health.**, v. 25, n. 1, p. 54-69, 2020.

OBIAN, AD; ELLIOTT, L; LOUIE, T. A systematic review of sleep, hypertension, and cardiovascular risk in children and adolescents. **Current Hypertension Reports.**, v. 20, n. 5, p. 1-11, 2018.

OLSON, K; HENDRICKS, B; MURDOCK, DK. The triglyceride to HDL ratio and its relationship to insulin resistance in pre-and postpubertal children: observation from the Wausau SCHOOL Project. **Cholesterol.**, v. 2012, p. 794252, 2012.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **OMS lança novas diretrizes sobre atividade física e comportamento sedentário**, 2020. Disponível em:< <https://www.paho.org/pt/noticias/26-11-2020-oms-lanca-novas-diretrizes-sobre-atividade-fisica-e-comportamento-sedentario>>. Acesso em: 10 de jul 2021.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Determinantes Sociais e Riscos para a Saúde, Doenças Crônicas Não Transmissíveis e Saúde Mental: OPAS/OMS**; (Folha informativa – Suicídio). Disponível em:<[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5671:folha-informativa-suicidio&Itemid=839](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5671:folha-informativa-suicidio&Itemid=839)>. Acesso em: 02 de nov 2019.

O'ROURKE, MF; SAFAR, ME; DZAU, VJ. The cardiovascular continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature. **Vasc Med.**, v. 15, n. 6, p. 461-8, 2010.

PALMEIRA, AC. et al. Lipoprotein (a) and cardiovascular risk factors in children and adolescents. **Rev Paul Pediatr.**, v. 31, n.4, p. 531-7, 2013.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. World Health Organization. **Social Determinants and Health Risks, Chronic Non-Communicable Diseases and Mental Health: PAHO / WHO**; (Information sheet - Suicide). Disponível

[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5671:folha-informativa-suicidio&Itemid=839](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5671:folha-informativa-suicidio&Itemid=839) 2018. Acesso em 2 nov 2019.

PAN, X; ZHANG, C; SHI, Z. Soft drink and sweet food consumption and suicidal behaviours among Chinese adolescents. **Acta Paediatr.**, v. 100, n. 11, p. 215-222, 2011.

PARKER, R; KIM, S-J; GAO, B. Alcohol, adipose tissue and liver disease: mechanistic links and clinical considerations. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.**, v. 15, p. 50–59, 2018.

PEDERSEN, W. Does cannabis use lead to depression and suicidal behaviours? A population-based longitudinal study. **Acta Psychiatr Scand.**, v. 118, n. 5, p. 395-403, 2008.

PEDRELLI, P. et al. Alcohol use and depression during adolescence and young adulthood: a summary and interpretation of mixed findings. **Curr Addict Rep.**, v. 3, n. 1, p. 91-7, 2016.

PEI, Q. et al. Sugar and artificially sweetened beverages and risk of obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, and all-cause mortality: a dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. **European Journal of Epidemiology.**, v. 35, p. 655–671, 2020.

PELKONEN, M. et al. Adolescent risk factors for episodic and persistent depression in adulthood: a 16-year prospective follow-up study of adolescents. **Journal of Affective Disorders.**, v. 106, n. 1-2, p. 123-31, 2008.

PERERA, S. et al. Body mass index is an important predictor for suicide: results from a systematic review and meta-analysis. **Suicide Life Threat Behav.** v. 46, n. 6, p. 697-736, 2016.

PETERSEN, KF. et al. The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. **Proc Natl Acad Sci USA.**, v. 104, n. 31, p. 12587-94, 2007.

POZUELO, JR. et al. Systematic review and meta-analysis: depressive symptoms and risky behaviors among adolescents in low- and middle-income countries. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry** 2021.

PRÉCOMA, DB. et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. **Arq Bras Cardiol.**, v. 113, n. 4, p. 787-891, 2019.

PRYOR, L; SILVA, MA; MELCHIOR, M. Mental health and global strategies to reduce NCDs and premature mortality. **Lancet.**, v. 390, n. 10182, p. 350-2, 2017.

QUEK, YH. et al. Exploring the association between childhood and adolescent obesity and depression: a meta-analysis. **Obes Rev.**, v. 18, n. 7, p. 742-54, 2017.

QUINN, AG. et al. Sustained elevations in LDL cholesterol and serum transaminases from early childhood are common in lysosomal acid lipase deficiency. **Mol Genet Metab.**, v. 111, n. 2, p. 589, 2014.

RAUBER, F. et al. Ultra-processed foods and excessive free sugar intake in the UK: a nationally representative cross-sectional study. **BMJ Open.**, v. 9, n. 10, p. e027546, 2019.

- ROTHMAN, KJ. *Epidemiology. An introduction*. Oxford: Oxford University Press, 2002.
- ROSE, JE. et al. Platelet monoamine oxidase, smoking cessation, and tobacco withdrawal symptoms. **Nicotine Tob Res.**, v.3, n.4, p. 383-90, 2001.
- ROSE, G. Incubation period of coronary heart disease. **Br Med J Clin Res.** n. 284, p. 1600–1, 1982.
- ROSS, R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. **N Engl J Med.**, v. 340, n. 2, p. 115-26, 1999.
- ROVER, MRM. et al. Perfil lipídico e sua relação com fatores de risco para a aterosclerose em crianças e adolescentes. **Rev Brasileira de Análises Clínicas.**, v. 42, n. 3, p. 191-5, 2010.
- SALLIS, JF. et al. Validation of interviewer-and self-administered physical activity checklists for fifth grade students. **Med Sci Sports Exerc.**, v. 28, n. 7, p. 840-51, 1996.
- SALTIEL, AR; KAHN, CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature.**, v. 414, n. 6865, p. 799–806, 2001.
- SANCHEZ-VILLEGAS, A. et al. Dietary fat intake and the risk of depression: the SUN Project. **PLoS ONE.**, v. 6, p. e16268, 2011.
- SARWAR, N. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. **Lancet.**, v. 375, p. 2215-22, 2010.
- SCHNEIDER BC. et al. Desenho de um questionário de frequência alimentar digital autoaplicado para avaliar o consumo alimentar de adolescentes e adultos jovens: Coortes de nascimentos de Pelotas, Rio Grande do Sul. **Rev Bras Epidemiol.**, v. 19, p. 419-32, 2016.
- SCHUCH FB. et al. Neurobiological effects of exercise on major depressive disorder: a systematic review. **Neurosci Biobehav Rev.**, v. 61, p. 1-11, 2016.
- SCHUCH, FB. et al. Exercise as a treatment for depression: a meta-analysis adjusting for publication bias. **J Psychiatr Res.**, v. 77, p. 42-51, 2016.
- SCHUCH, FB. et al. Physical activity and incident depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. **Am J Psychiatr.**, v. 175, n. 7, p. 631-48, 2018.
- SCHWARZ, JM. et al. Effect of a high-fructose weight-maintaining diet on lipogenesis and liver fat. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 100, p. 2434-2442, 2015.
- SCOTT, JP. Critical periods in organizational processes. In: FALKNER, F; TANNER, JM. eds. *Human growth: a comprehensive treatise*. v. 3. **Methodology; ecological, genetic and nutritional effects on growth**. New York: Plenum Press, p. 181–96, 1986.
- SHARMA, V. et al. A systematic review and meta-analysis estimating the population prevalence of comorbidities in children and adolescents aged 5 to 18 years. **Obes Rev.**, v. 20, n. 10, p. 1341-9, 2019.

SILVA, AA. et al. Perinatal health and mother-child health care in the municipality of São Luis, Maranhão State, Brazil. **Cad. Saud Public.**, v. 17, n. 6, p. 1413-23, 2001.

SILVA, L. Suicídio entre crianças e adolescentes: um alerta para o cumprimento do imperativo global. **Acta Paul Enferm.**, v. 32, n. 3, 2019.

SIMENTAL-MENDÍA, LE; RODRÍGUEZ-MORÁN, M; GUERRERO-ROMERO, F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. **Metab Syndr Relat Disord.**, v. 6, n.4, p. 299-304, 2008.

SINGH, MK. et al. Brain and behavioral correlates of insulin resistance in youth with depression and obesity. **Horm Behav.**, v. 108, p. 73-83, 2019.

ŚLIWIŃSKA-MOSSOŃ, M. et al. The effect of smoking on endothelin-1 in patients with chronic pancreatitis. **Appl Immunohistochem Mol Morphol.**, v. 23, p. 288-96, 2015.

ŚLIWIŃSKA-MOSSOŃ, M. et al. The effect of endothelin-1 on pancreatic diseases in patients who smoke. **Adv Clin Exp Med.**, v. 22, p. 745-52, 2013.

ŚLIWIŃSKA-MOSSOŃ, M. et al. The effect of smoking on expression of IL-6 and anti-oxidants in pancreatic fluids and tissues in patients with chronic pancreatitis. **Pancreatology.**, v. 12, p. 295-304, 2012.

ŚLIWIŃSKA-MOSSOŃ, M; MILNEROWICZ, H. The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. **Diabetes & Vascular Disease Research.**, v. 14, n. 4, p. 265-76, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019-2020)**. São Paulo: AC Farmacêutica, 2019.

SOFTIC, S. et al. Fructose and hepatic insulin resistance. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.**, v. 57, n. 5, p. 308-22, 2020.

SOLNICK, SJ; HEMENWAY, D. Soft drinks, aggression and suicidal behaviour in US high school students. **International Journal of Injury Control and Safety Promotion.**, v. 21, n. 3, p. 266-73.

SON, WM. Et al. Combined exercise training reduces blood pressure, arterial stiffness, and insulin resistance in obese prehypertensive adolescent girls. **Clinical and Experimental Hypertension.**, v. 39, n. 6, p. 546-52, 2017.

SOUSA RS. et al. Association between the degree of processing of consumed foods and sleep quality in adolescents. **Nutrients.** v. 12, n. 2, p.1-12, 2020.

SPARKS JD; SPARKS CE; ADELI K. Selective hepatic insulin resistance, VLDL overproduction, and hypertriglyceridemia. **Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology.**, v. 32, n. 9, p. 2104-12, 2012.

STANHOPE, KL. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. **Crit Rev Clin Lab Sci.**, v. 53, p. 52-67, 2016.



STEIN, DJ. et al. Integrating mental health with other non-communicable diseases. **BMJ.**, v. 365 (suppl), p.13-6, 2019.

SZUHANY, KL; BUGATTI, M; OTTO, MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. **Journal of psychiatric research.**, v. 60, p. 56-64, 2015.

TATSUMI, Y. et al. Association between alcohol consumption and incidence of impaired insulin secretion and insulin resistance in Japanese: The Saku Study. **Diabetes research and clinical practice.**, v. 135, p. 11-7, 2018.

TEYCHENNE, M; BALL, K; SALMON, J. Physical activity and likelihood of depression in adults: a review. **Prev Med.**, v. 46, p. 397-411, 2008.

TOUPS, M. Inflammation and depression: the neuroimmune connection. **Current treatment options in psychiatry.**, v. 5, n. 4, p. 452-8, 2018.

TOUPS, MSP. et al. Cytokines in the relationship between exercise treatment and anhedonia and changes in arousal in depressed subjects. **Biol Psychiatry.**, v. 75, p. 48s, 2014.

TRICÒ, D. et al. Triglyceride-rich very low-density lipoproteins (VLDL) are independently associated with insulin secretion in a multiethnic cohort of adolescents. **Diabetes, Obesity and Metabolism.**, v. 20, n. 12, p. 2905-10, 2018.

VALERO-ELIZONDO, J. et al. Persistent socioeconomic disparities in cardiovascular risk factors and health in the United States: Medical Expenditure Panel Survey 2002–2013. **Atherosclerosis.**, v. 269, p. 301-5, 2018.

VAN DER BORGHT, K. et al. Reduced neurogenesis in the rat hippocampus following high fructose consumption. **Regul Pept.**, v. 167, n. 1, p. 26-30, 2011.

VANCAMPFORT, D. et al. Sedentary behavior and depressive symptoms among 67,077 adolescents aged 12–15 years from 30 low-and middle-income countries. **Int J Behav Nutr Phys Act.**, v. 15, n. 1, p. 1-9, 2018.

VANCAMPFORT, D. et al. Physical activity and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis. **J Affect Disord.**, v. 225, p. 438-48, 2018.

WEYER, C. et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes. **J Clin Invest.** v. 104, p 787-94, 1999.

WEIHE, P; WEIHRAUCH-BLUEHER, S. Metabolic syndrome in children and adolescents: diagnostic criteria, therapeutic options and perspectives. **Curr Obes Rep.**, v. 8, n. 4, p. 472-9, 2019.

WEISBERG, SP. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **J Clin Invest.**, v. 112, n. 12, p. 1796-808, 2003.

WESTOVER, AN; MARANGELL, LB. A cross-national relationship between sugar consumption and major depression? **Depress Anxiety.**, v. 16, p. 118-20, 2002.

WHO. **WHO 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour.** Geneva: World Health Organization, 2020. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336656/9789240015128-eng.pdf>>. Acesso 10 de jul 2021.

WHO. **Global Accelerated Action for the Health of Adolescents (AA-HA!): guidance to support country implementation.** Geneva: World Health Organization; 2017. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255415/9789241512343-eng.pdf>>. Acesso 11 de out 2021.

WISS, DA; AVENA, N; RADA, P. Sugar Addiction: From Evolution to Revolution. **Front Psychiatry.**, v. 9, n. 545, p. 1-16, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018. **Noncommunicable diseases.** Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>>. Acesso em: 10 dez 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, **Depression.** Disponível em: <<http://www.who.int/news-room/factsheets/detail/depression>> 2018. Acesso em: 3 julho de 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **About Noncommunicable Diseases and Mental Health.** 2014. Disponível em: <<https://www.who.int/nmh/about/en/>>. Acesso em: 14 jun 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Adolescents and mental health.** 2017. Disponível em: <[https://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/topics/adolescence/mental\\_health/en/](https://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/adolescence/mental_health/en/)>. Acesso em: 30 out 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global status report on alcohol and health 2014.** Geneva: World Health Organization; 2014.

XAVIER, HT. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz brasileira de dislipidemia e prevenção da aterosclerose. **Arq Bras Cardiol.**, v. 101, n. 4, p. 1-36, 2013.

XU, H. et al. Association between screen time, fast foods, sugar-sweetened beverages and depressive symptoms in Chinese adolescents. **Front Psychiatry.**, v. 11, n. 458, p. 1-12, 2020.

XU, H. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. **J Clin Invest.**, v. 112, n. 12, p. 1821-30, 2003.

YU-JIN, K. et al. High-risk drinking is associated with dyslipidemia in a different way, based on the 2010–2012 KNHANES. **Clinica Chimica Acta.**, v. 456, p. 170-5, 2016.

ZAHEDI, H. et al. Association between junk food consumption and mental health in a national sample of Iranian children and adolescents: the CASPIAN-IV study. **Nutrition.**, v. 30, p. 1391-7, 2014.

ZAINUDDIN, MSA; THURET, S. Nutrition, adult hippocampal neurogenesis and mental health. **Br Med Bull.**, v. 103, n. 1, p. 89-114, 2012.

ZANINI, RV. et al. Consumo diário de refrigerantes, doces e frituras em adolescentes do Nordeste brasileiro. **Cien Saude Colet.**, v. 18, n. 12, p. 3739- 50, 2013.

ZHAI, L; ZHANG, Y; ZHANG, D. Sedentary behaviour and the risk of depression: a meta-analysis. **Br J Sports Med.**, v. 49, n. 11, p. 705-9, 2015.

**APÊNDICE**

## APÊNDICE A – ARTIGO PUBLICADO DURANTE O DOUTORADO

### Is soft drink consumption associated with gestational hypertension?

#### Results from the BRISA cohort

(Artigo publicado na revista Brazilian Journal of Medical and Biological Research. Fator de impacto: 2.590. Quallis: A2)

Disponível em:

<https://doi.org/10.1590/1414-431X202010162>

The screenshot shows the article page for "Is soft drink consumption associated with gestational hypertension? Results from the BRISA cohort". The page includes the journal logo (SciELO Brasil), the title, authors (J.M.A. Barbosa, A.A.M. da Silva, G. Kac, V.M.F. Simões, H. Bettiol, R.C. Cavalli, M.A. Barbieri, C.C.C. Ribeiro), and an abstract. The abstract discusses the association between soft drink consumption and gestational hypertension, mentioning the use of marginal structural models (MSM) and Poisson regression analysis. A table of contents on the left lists sections like Abstract, Text, Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Acknowledgments, References, Supplementary Material, Publication Dates, and History. A cookie notice is visible at the bottom of the page.

**Is soft drink consumption associated with gestational hypertension? Results from the BRISA cohort**

J.M.A. Barbosa A.A.M. da Silva G. Kac V.M.F. Simões H. Bettiol R.C. Cavalli M.A. Barbieri  
C.C.C. Ribeiro [ABOUT THE AUTHORS](#)

» **Abstract**

» Text

- » Introduction
- » Material and Methods
- » Results
- » Discussion
- » Acknowledgments
- » References
- » Supplementary Material
- » Publication Dates
- » History

**Abstract**

It is still unknown whether excessive consumption of sugar-sweetened beverages may be linked to gestational hypertensive disorders, other than preeclampsia. This study investigated the association between soft drink consumption and hypertension during pregnancy, analyzing the relationship from the perspective of counterfactual causal theory. Data from pregnant women of the BRISA cohort were analyzed (1,380 in São Luis and 1,370 in Ribeirão Preto, Brazil). The explanatory variable was the frequency of soft drink consumption during pregnancy obtained in a prenatal interview. The outcome was gestational hypertension based on medical diagnosis, at the time of delivery. A theoretical model of the association between soft drink consumption and gestational hypertension was constructed using a directed acyclic graph. Marginal structural models (MSM) weighted by the inverse of the probability of soft drink consumption were also employed. Using Poisson regression analysis, high soft drink consumption ( $\geq 7$  times/week) was associated with gestational hypertension in São Luis (RR=1.48; 95%CI: 1.03-2.10), in Ribeirão Preto (RR=1.51; 95%CI: 1.13-2.01), and in the two cohorts combined (RR=1.45; 95%CI: 1.16-1.82) compared to lower exposure ( $< 7$  times/week). In the MSM, the association between high soft drink consumption and gestational hypertension was observed in Ribeirão Preto (RR=1.63; 95%CI: 1.21-2.19) and in the two cohorts combined (RR=1.51; 95%CI: 1.15-1.97), but not in São Luis (RR=1.26; 95%CI: 0.79-2.00). High soft drink consumption seems to be a risk factor for gestational hypertension, suggesting that it should be discouraged during pregnancy.

Gestational hypertensive disorders; Soft drink consumption; Cohort study; Marginal structural model; Pregnancy

This site uses cookies to ensure you get a better browsing experience. Read our [Privacy Policy](#). [OK](#)

**ANEXOS**

## ANEXO A – QUESTIONÁRIO ABREVIADO DO ADOLESCENTE

Confidential

Coorte RPS  
Page 1 of 31

### Questionario Geral 1

Chave do participante

Entrevistador:

- 
- Amy Iuiry Lopes Cruz
  - Ana Caroline Abreu Araujo
  - Aline Oliveira Diniz
  - Lidia Maria Castro Rollm
  - Lillane dos Santos Rodrigues
  - Camila Dominici
  - Camila Rollm
  - Edvaldo Pinheiro
  - Thanielle Pereira
  - Ana Caroline Mendes Ramos
  - Letícia Michelly Mugnaini
  - Rafael Ferreira Nunes
  - Emanuel Catarino Serra
  - Bianca Victoria de Fátima
  - Lucélia de Jesus Pinheiro
  - Jacileia Silva dos Santos
  - Monica Araujo Batalha
  - Rafael Oliveira da Costa Pinto
  - Alenice Balata
  - Eulina Trindade Costa
  - Livia Lima Costa
  - Elisa Miranda Costa
  - Ana Carolina Ribeiro
  - Pollyana Oliveira Marinho
  - Livia dos Santos Rodrigues
  - Elizama Conceição Rocha
  - Carlos Cássio Carneiro Silva

Início:

Você é [nome\_crianca]?

- 
- Sim
  - Não

---

#### Início questionário geral 1

#### BLOCO B - ESTUDOS

VAMOS COMEÇAR ESTA ENTREVISTA FALANDO SOBRE SEUS ESTUDOS.

D001. Você está estudando atualmente?

- Sim
- Não

D002a. Em que ano você está?

- 
- EJA/PEJA
  - Pré-Vestibular

Confidential

Page 2 of 11

D002b. Grau (marcar):

- fundamental
- médio
- curso técnico ensino médio ou médio integrado
- curso técnico ou profissionalizante
- faculdade
- especialização/residência
- mestrado
- doutorado
- curso pré-vestibular
- EJA/PEJA (atual supletivo)

D003. Até que ano você completou antes de parar de estudar

\_\_\_\_\_

(Ano)

D003b. Grau (marcar):

- fundamental
- médio
- curso técnico ensino médio ou médio integrado
- faculdade
- especialização/residência
- mestrado
- doutorado
- Não se aplica - nunca estudou

**BLOCO C - TRABALHO**

AGORA VAMOS FALAR SOBRE O SEU TRABALHO.  
VAMOS CONSIDERAR COMO TRABALHO QUALQUER ATIVIDADE QUE VOCÊ REALIZA GANHANDO ALGUM DINHEIRO OU  
OUTRA COISA EM TROCA PELO SEU TRABALHO

D006. Você já trabalhou alguma vez na vida?

- Sim
- Não

D007. Com que idade você começou a trabalhar?

\_\_\_\_\_

(anos)

D011. Você está trabalhando atualmente?

- Sim
- Não

SL001. Qual a sua ocupação (o que faz atualmente no trabalho)?

\_\_\_\_\_

- Não se aplica (não trabalha fora de casa)
- Não sabe

D012. Você é empregado(a), patrão(patroa) ou você trabalha por conta própria?

- Empregado(a)
- Empregador(a)
- Conta própria/autônomo
- Estudo/Estágio remunerado
- Estudo/Estágio não remunerado

D013. Você está trabalhando com carteira assinada ou sem carteira?

- Com carteira
- Sem carteira



D021. De modo geral, você tem dinheiro suficiente para os seus gastos? (ler opções)

- Não  
 Muito pouco  
 Mais ou menos  
 Bastante/suficiente  
 Completamente

SL002. Você está procurando emprego?

- Sim  
 Não

---



---

#### BLOCÓ D - FAMÍLIA, MORADIA E RENDA

AGORA VAMOS FALAR SOBRE A SUA FAMÍLIA E QUEM MORA COM VOCÊ

D023a. Qual a sua situação conjugal? Você está...? (ler opções)

- Solteiro(a)  
 Casado(a)  
 Morando com companheiro(a)  
 Separado(a) ou divorciado(a)  
 Viúvo(a)

SL003. Qual a cor da sua pele?

- Branca  
 Preta/negra  
 Parda/mulata/cabocla/morena  
 Amarelo/oriental  
 Indígena  
 Não Sabe

SL004. Você tem alguma religião ou culto?

- Sim  
 Não  
 Não sabe

SL005. Qual a sua religião:

- Católica  
 Evangélica. Ex: Batista, Assembléia de deus, Bethesda, Universal, Adventistas, Testemunha de Jeová, Luterana.  
 Espirita/Kardecista  
 Umbanda/Candomblé  
 Judaica  
 Orientais. Ex: Budista  
 Outra.  
 Não sabe

Qual? \_\_\_\_\_

D024. Contando com você, quantas pessoas moram na casa que você vive? (considere apenas as pessoas que moram na casa há pelo menos 3 meses)

\_\_\_\_\_

EU GOSTARIA QUE VOCÊ ME DISSSESSE O NOME, PARENTESCO COM VOCÊ E IDADE DE CADA UMA DESTAS PESSOAS

D024a. Nome Completo (Morador 1):

\_\_\_\_\_

Confidential

Page 8 of 31

D027. A sua mãe natural está viva ou é falecida?

- Viva  
 Faleceu  
 Desconheço

D028. Desde que idade você não mora com os seus pais ou responsáveis legais?

\_\_\_\_\_ (anos)

AGORA VAMOS FALAR SOBRE A SUA CASA E ALGUMAS COISA QUE VOCÊS TÊM

D029. Vocês têm televisão em casa?

- Sim  
 Não

D029a. Quantas?

\_\_\_\_\_ (TV(s))

- Não sabe

D030. Vocês têm rádio?

- Sim  
 Não

D030a. Quantos?

\_\_\_\_\_ (radio(s))

- Não sabe

D031. Vocês têm carro?

- Sim  
 Não

D031a. Quantos?

\_\_\_\_\_ (carro(s))

- Não sabe

D032. Vocês têm moto?

- Sim  
 Não

D032a. Quantas?

\_\_\_\_\_ (moto(s))

- Não sabe

D033. Vocês têm empregada doméstica mensalista?

- Sim  
 Não  
 Não se aplica

D033a. Quantas?

\_\_\_\_\_ (empregada(s))

- Não sabe

D048b. Quanto você recebeu decorrente de mesada, pensão ou qualquer outra fonte de renda que não seja o trabalho?

Não sabe

\_\_\_\_\_

D050. No mês passado, quantas pessoas que moram contigo receberam alguma renda? (Lembrando que inclui salário/aposentadoria/bolsa família/fico/pensão/programas sociais para jovens/outro benefício social)

Não sabe

\_\_\_\_\_

(pessoas)

D050a. Qual renda de [geral\_d024a] ?

\_\_\_\_\_

Não sei

D050b. Qual renda de [geral\_d024b] ?

\_\_\_\_\_

Não sei

D050c. Qual renda de [geral\_d024c] ?

\_\_\_\_\_

Não sei

D050d. Qual renda de [geral\_d024d] ?

\_\_\_\_\_

Não sei

D050e. Qual renda de [geral\_d024e] ?

\_\_\_\_\_

Não sei

D050f. Qual renda de [geral\_d024f] ?

\_\_\_\_\_

Não sei

D050g. Qual renda de [geral\_d024g] ?

\_\_\_\_\_

Não sei

D050h. Qual renda de [geral\_d024h] ?

\_\_\_\_\_

Não sei

D050i. Qual renda de [geral\_d024i] ?

\_\_\_\_\_

Não sei

Confidential

Page 13 of 31

D053. Quem é o chefe da família (ou a pessoa que ganha mais)?

- Pai
- Mãe
- Avô
- Avó
- Próprio jovem
- Outro

D053a. Quem? \_\_\_\_\_

SL006. Qual foi o último curso que essa pessoa frequentou ou frequenta?

- Nunca estudou
- Alfabetização de jovens e adultos
- Ensino fundamental ou 1o grau
- Ensino médio ou 2o grau
- Superior graduação incompleto
- Superior graduação completo
- Não sabe

SL007. Qual ano que essa pessoa frequenta ou até que ano frequentou?

- Primeiro
- Segundo
- Terceiro
- Quarto
- Quinto
- Sexto
- Sétimo
- Oitavo
- Nono
- Não sabe

SL007a. Qual ano que essa pessoa frequenta ou até que ano frequentou?

- Primeiro ano
- Segundo ano
- Terceiro ano

SL008. No que trabalha a pessoa com a maior renda da família? (Descreva a ocupação. Caso seja aposentado, colocar a última atividade que exerceu).

- Fora da população economicamente ativa
- Não sabe

SL009. Qual a relação de trabalho do chefe da família?

- Trabalha por conta própria
- Assalariado ou empregado
- Dono de empresa-empregador
- Faz bico
- Não se aplica
- Não sabe

**BLOCO E - GRAVIDEZ E FILHOS**

SL010. Que idade você tinha quando menstruou pela primeira vez? \_\_\_\_\_

Confidential

Coorte RPS  
Page 1 of 20

## Questionario Geral 2

Chave do participante:

Entrevistador:

- 
- Amy Iulry Lopes Cruz
  - Ana Caroline Abreu Araujo
  - Aline Oliveira Diniz
  - Lidia Maria Castro Rolim
  - Lilliane dos Santos Rodrigues
  - Camila Dominici
  - Camila Rolim
  - Edvaldo Pinheiro
  - Thanielle Pereira
  - Ana Caroline Mendes Ramos
  - Leticia Michelly Mugnaini
  - Rafael Ferreira Nunes
  - Emanuel Catarino Serra
  - Bianca Victoria de Fátima
  - Lucélia de Jesus Pinheiro
  - Jacileia Silva dos Santos
  - Monica Araujo Batalha
  - Rafael Oliveira da Costa Pinto
  - Alenice Balata
  - Eulina Trindade Costa
  - Livia Lima Costa
  - Elisa Miranda Costa
  - Ana Carolina Ribeiro
  - Pollyana Oliveira Marinho
  - Livia dos Santos Rodrigues
  - Elizama Conceição Rocha
  - Carlos Cássio Carneiro Silva

Início:

Você é [nome\_crianca]?

- 
- Sim
  - Não

---

### Início questionário geral 2

#### BLOCO G - ATIVIDADE FÍSICA

As perguntas L142 e L143 não devem ser feitas ao entrevistado/a. Apenas observe e anote.

L142. O/a jovem tem alguma limitação/deficiência física?(observe e anote):

- Não
- Sim

L143. Qual a limitação/deficiência física do jovem? (observe e responda):

- cadeirante tetraplégico
- cadeirante paraplégico ou amputação dos dois membros inferiores
- amputação/atrofia de pelo menos um membro superior
- amputação de um membro inferior
- deficiência visual

AGORA VAMOS CONVERSAR SOBRE ATIVIDADES FÍSICAS. PARA RESPONDER ESSAS PERGUNTAS VOCÊ DEVE SABER QUE:

ATIVIDADES FÍSICAS FORTES OU VIGOROSAS SÃO AS QUE PRECISAM DE UM GRANDE ESFORÇO FÍSICO E QUE FAZEM RESPIRAR MUITO MAIS FORTE QUE O NORMAL.

ATIVIDADES FÍSICAS MODERADAS SÃO AQUELAS QUE EXIGEM ALGUM ESFORÇO FÍSICO E QUE FAZEM RESPIRAR UM POUCO MAIS FORTE QUE O NORMAL.

11/10/2016 15:19

www.projectredcap.org



confidential

Page 2 of 20

EM TODAS AS PERGUNTAS SOBRE ATIVIDADE FÍSICA, RESPONDA SOMENTE SOBRE AQUELAS QUE DURARAM PELO MENOS 10 MINUTOS SEGUIDOS

SL011. Em quantos dias da semana você CAMINHOU por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício? (0 = Nenhum)

\_\_\_\_\_ (Dias por semana)

SL011a. Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?

\_\_\_\_\_

D191. Em quantos dias da última semana você realizou atividades MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim ou qualquer atividade que fez aumentar moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA) (0 = Nenhum)

\_\_\_\_\_ (Dias por semana)

D191a. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

\_\_\_\_\_

D190. Em quantos dias da última semana você realizou atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração. (0 = Nenhum)

\_\_\_\_\_ (Dias por semana)

D190a. Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

\_\_\_\_\_

ESTAS ÚLTIMAS QUESTÕES SÃO SOBRE O TEMPO QUE VOCÊ PERMANECE SENTADO TODO DIA, NO TRABALHO, NA ESCOLA OU FACULDADE, EM CASA E DURANTE SEU TEMPO LIVRE. ISTO INCLUI O TEMPO SENTADO ESTUDANDO, SENTADO ENQUANTO DESCANSA, FAZENDO LIÇÃO DE CASA, VISITANDO UM AMIGO, LENDO, SENTADO OU DEITADO ASSISTINDO TV. NÃO INCLUIA O TEMPO GASTO SENTADO DURANTE O TRANSPORTE EM ÔNIBUS OU CARRO.

SL012. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana?

\_\_\_\_\_

SL012a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de final de semana?

\_\_\_\_\_

AGORA VAMOS FAZER OUTRAS PERGUNTAS SOBRE AS MODALIDADES DE ATIVIDADE FÍSICA...

QUANTOS DIAS POR SEMANA E QUANTO TEMPO POR DIA, EM MÉDIA, VOCÊ PRATICOU NA SEMANA PASSADA CADA UMA DAS ATIVIDADES ABAIXO? CASO TENHA PRATICADO ALGUMA ATIVIDADE FÍSICA QUE NÃO ESTEJA LISTADA ABAIXO, ESCREVA O(S) NOME(S) DA(S) ATIVIDADE(S) NO ESPAÇO RESERVADO NO FINAL DA LISTA (LINHAS EM BRANCO).

D194. Musculação

- Sim  
 Não  
 Não sei

D194. Dias da semana

**BLOCO J - FUMO**

## AGORA VAMOS CONVERSAR SOBRE CIGARROS (FUMO)

D229. Você já teve o costume de fumar cigarro pelo menos uma vez por semana?

- Sim  
 Não

D229a. Com que idade você começou a fumar cigarro?

---

- Não sabe

D230. Você ainda fuma cigarro?

- Sim  
 Não

D230a. Quantos dias você fumou cigarro na última semana?

- Nenhum  
 Um  
 Dois  
 Três  
 Quatro  
 Cinco  
 Seis  
 Sete  
 Não sabe

D231. Você usou algum remédio, adesivo, chiclete de nicotina ou alguma outra coisa para ajudar a parar de fumar?

- Sim  
 Não

5L015. Quantos cigarros fuma por dia?

---

D232. Com que idade você parou de fumar?

---

- Não sabe

D232a. Em média, quantos cigarros você fumava por dia?

Cigarros/dia:

---

- Não sabe  
 Não se aplica

Cigarros/semana:

---

- Não sabe  
 Não se aplica

L062. Desde do ano passado, você se sentiu discriminado(a) em algum local ou por alguma pessoa por...

L062a. Sua cor ou raça?

- Sim  
 Não  
 Não sabe

Confidential

Coorte RPS  
Page 1 of 9**Confidencial**

Chave do participante \_\_\_\_\_

INÍCIO ENTREVISTA: \_\_\_\_\_

Você é [nome\_criança]?

- Sim  
 Não

Entrevistador:

- Amy Iulry Lopes Cruz  
 Ana Caroline Abreu Araujo  
 Aline Oliveira Diniz  
 Lidia Maria Castro Rollim  
 Lilliane dos Santos Rodrigues  
 Camila Dominici  
 Camila Rollim  
 Edvaldo Pinheiro  
 Thanielle Pereira  
 Ana Caroline Mendes Ramos  
 Leticia Michelly Mugnaini  
 Rafael Ferreira Nunes  
 Emanuel Catarino Serra  
 Bianca Victoria de Fátima  
 Lucélia de Jesus Pinheiro  
 Jacileia Silva dos Santos  
 Monica Araujo Batalha  
 Rafael Oliveira da Costa Pinto  
 Alenice Baiata  
 Eulina Trindade Costa  
 Lívia Lima Costa  
 Elisa Miranda Costa  
 Ana Carolina Ribeiro  
 Pollyana Oliveira Marinho  
 Lívia dos Santos Rodrigues  
 Elizama Conceição Rocha  
 Carlos Cássio Carneiro Silva

---

**Este questionário é secreto. Seu nome não aparecerá nele.****Se você tiver alguma dúvida, chame a entrevistadora. Ela irá lhe ajudar sem olhar as suas respostas.****Leia as perguntas com atenção e marque a resposta que você achar melhor.****Não há resposta certa ou errada, queremos a sua opinião.****As primeiras perguntas são sobre BEBIDAS DE ÁLCOOL**

DM001. Nos últimos 12 meses você tomou bebida de álcool?

- Sim  
 Não

DM002. Com que idade você tomou bebida de álcool pela primeira vez? \_\_\_\_\_

DM005. Seus amigos ou alguém da sua turma usa alguma dessas coisas?

Maconha

- Sim  
 Não  
 Não sabe

Comprimidos para 'dormir ou ficar calmo'

- Sim  
 Não  
 Não sabe



Confidential

Page 2 of 9

- Cocaína cheirada
- Sim  
 Não  
 Não sabe
- Heroína
- Sim  
 Não  
 Não sabe
- Cocaína injetada
- Sim  
 Não  
 Não sabe
- Comprimidos para 'ficar chapado ou ligado'
- Sim  
 Não  
 Não sabe
- Lança-perfume ou lolô
- Sim  
 Não  
 Não sabe
- Ecstasy
- Sim  
 Não  
 Não sabe
- Pitico (crack com maconha)
- Sim  
 Não  
 Não sabe
- LSD ou ácido
- Sim  
 Não  
 Não sabe
- Crack
- Sim  
 Não  
 Não sabe
- Cola de sapateiro
- Sim  
 Não  
 Não sabe
- Oxí
- Sim  
 Não  
 Não sabe
- Merla
- Sim  
 Não  
 Não sabe
- Outra coisa?
- Sim  
 Não  
 Não sabe
- Qual?
- 

---

**As próximas perguntas são sobre as SUAS EXPERIÊNCIAS no USO DE ALGUMAS DROGAS**

- DM006. Maconha
- Só experimental  
 Já usei, mas não uso mais  
 Uso de vez em quando  
 Uso só nos finais de semana  
 Uso todo dia, ou quase todo dia  
 Nunca usei

Confidential

Coorte RPS  
Page 1 of 2**Dxa**

Chave do participante

Entrevistador

- 
- Amy Iulry Lopes Cruz
  - Ana Caroline Abreu Araujo
  - Aline Oliveira Diniz
  - Lidia Maria Castro Rollm
  - Liliane dos Santos Rodrigues
  - Camila Dominici
  - Camila Rollm
  - Edivaldo Pinheiro
  - Thanele Pereira
  - Ana Caroline Mendes Ramos
  - Leticia Michely Mugnaini
  - Rafael Ferreira Nunes
  - Emanuel Catarino Serra
  - Bianca Victoria de Fátima
  - Lucélia de Jesus Pinheiro
  - Jacileia Silva dos Santos
  - Monica Araujo Batalha
  - Rafael Oliveira da Costa Pinto
  - Alerice Baiata
  - Eulina Trindade Costa
  - Lívia Lima Costa
  - Elisa Miranda Costa
  - Ana Carolina Ribeiro
  - Pollyana Oliveira Marinho
  - Lívia dos Santos Rodrigues
  - Elizama Conceição Rocha
  - Carlos Cássio Carneiro Silva

Você é [nome\_crianca]?

- Sim
- Não

Horário de início

Apenas observe: O participante possui alguma limitação física (deficientes físicos, cadeirantes, etc) ou outra condição que impeça a realização do exame?

- 
- Sim
  - Não

Vou te fazer algumas perguntas antes de fazermos este teste:

Você está grávida?

- Sim
- Não

Você possui alguma prótese de metal (placa, pino ou haste) ou silicone?

- Sim
- Não

Você utiliza algum objeto, que não seja visível de metal como piercing?

- Sim
- Não

Massa muscular (kg):

Total no corpo inteiro (Z-score):

Total das médias do fêmur (Z-score):

Total da média de L1-L4 (Z-score):

**NÃO REALIZAR EXAME!**

Status do DXA

- 
- Realizado
  - Não Realizado

11/10/2016 15:21

www.projectredcap.org



Confidential

Coorte RPS  
Page 1 of 22**Qfa**

Chave do participante \_\_\_\_\_

Entrevistador:

- Amy Iulry Lopes Cruz
- Ana Caroline Abreu Araujo
- Aline Oliveira Diriz
- Lidia Maria Castro Rollim
- Lilliane dos Santos Rodrigues
- Camila Dominici
- Camila Rollim
- Edivaldo Pinheiro
- Thanielle Pereira
- Ana Caroline Mendes Ramos
- Letícia Michelly Mugnaini
- Rafael Ferreira Nunes
- Emanuel Catarino Serra
- Bianca Victoria de Fátima
- Lucélia de Jesus Pinheiro
- Jacileia Silva dos Santos
- Monica Araujo Batalha
- Rafael Oliveira da Costa Pinto
- Alenice Balata
- Eulina Trindade Costa
- Lívia Lima Costa
- Elisa Miranda Costa
- Ana Carolina Ribeiro
- Pollyana Oliveira Marinho
- Lívia dos Santos Rodrigues
- Elizama Concelção Rocha
- Carlos Cássio Carneiro Silva

INÍCIO ENTREVISTA: \_\_\_\_\_

Vamos falar sobre a sua alimentação. Vamos perguntar uma lista de alimentos e queremos saber se você consumiu cada um destes alimentos nos **ÚLTIMOS 12 meses**, ou seja, desde \_\_\_\_\_ (mês/ano) até agora.

- Para cada alimento que eu perguntar, responda **SE VOCÊ CONSUMIU ESTE ALIMENTO DURANTE ESSE PERÍODO**, de acordo com a seguinte escala de frequência (**MOSTRAR ESCALA**).

- Caso **NÃO** tenha consumido o alimento que eu perguntei, ou comeu **MENOS DE 1 VEZ POR MÊS**, então responda **"NUNCA ou QUASE NUNCA"**. Se consumiu mais de 1 vez por mês, veja as demais opções de frequência mensal, semanal ou diária que representa seu consumo nestes últimos 12 meses.

- Para os alimentos que você consumiu uma vez por mês ou mais, vou dar o **EXEMPLO de UMA PORÇÃO ou QUANTIDADE** deste alimento e quero que me diga se **NORMALMENTE** costuma comer esta quantidade, **MENOS** ou **MAIS**. OK? Vamos começar!

Você é [nome\_crianca]?

- Sim
- Não

---

**"AGORA VOU PERGUNTAR SOBRE ALGUNS DOCES"**

	Nunca ou < 1x/mês	1-3x mês	1x semana	2-4x semana	5-6x semana	1x dia	2-4x dia	≥5x dia
Sorvete OU picolé. Qual é a sua frequência de consumo?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2 bolas de sorvete ou 1 picolé

 Menos  
 Igual  
 Mais

	Nunca ou < 1x/mês	1-3x mês	1x semana	2-4x semana	5-6x semana	1x dia	2-4x dia	≥5x dia
Balas OU pirulito. Qual é a sua frequência de consumo?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

4 unidades

 Menos  
 Igual  
 Mais

	Nunca ou < 1x/mês	1-3x mês	1x semana	2-4x semana	5-6x semana	1x dia	2-4x dia	≥5x dia
Doce à base de leite, como doce de leite e pudins. Qual é a sua frequência de consumo?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2 col sopa ou 1 fatia

 Menos  
 Igual  
 Mais

11/10/2016 15:19

[www.projectredcap.org](http://www.projectredcap.org)

Confidential

Page 15 of 22

	Nunca ou < 1x/mês	1-3x mês	1x semana	2-4x semana	5-6x semana	1x dia	2-4x dia	≥5x dia
Doces à base de frutas, como geleias, goiabada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2 col sopa

 Menos  
 Igual  
 Mais

	Nunca ou < 1x/mês	1-3x mês	1x semana	2-4x semana	5-6x semana	1x dia	2-4x dia	≥5x dia
Chocolate em pó ou Nescau, toddy, ovomaltine. Qual é a sua frequência de consumo?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2 col sopa


 Menos  
 Igual  
 Mais

Na maioria das vezes, você coloca açúcar no achocolatado?

 Não  
 Sim

Pensando em 3 colheres de chá de açúcar, você coloca igual, menos ou mais?

 Menos  
 Igual  
 Mais

	Nunca ou < 1x/mês	1-3x mês	1x semana	2-4x semana	5-6x semana	1x dia	2-4x dia	≥5x dia
Bolo recheado/com cobertura. Qual é a sua frequência de consumo?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
1 fatia média				<input type="radio"/> Menos <input type="radio"/> Igual <input type="radio"/> Mais				
Chocolate em barra ou bombom tipo 'serenata de amor'	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
1 barra pequena ou 1 bombom				<input type="radio"/> Menos <input type="radio"/> Igual <input type="radio"/> Mais				
<b>*AGORA VOU PERGUNTAR SOBRE ALGUMAS BEBIDAS*</b>								
Refrigerantes. Qual é a sua frequência de consumo?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
1 copo				<input type="radio"/> Menos <input type="radio"/> Igual <input type="radio"/> Mais				
Quando você toma refrigerante, qual o tipo mais consumido:				<input type="radio"/> Zero <input type="radio"/> Normal				
11/10/2016 15:19 <a href="http://www.projectredcap.org">www.projectredcap.org</a> 								
<i>Confidential</i>								
								Page 16 of 22
Suco de caixa ou pó. Qual é a sua frequência de consumo?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
1 copo				<input type="radio"/> Menos <input type="radio"/> Igual <input type="radio"/> Mais				
Suco natural (fruta ou polpa). Qual é a sua frequência de consumo?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
1 copo				<input type="radio"/> Menos <input type="radio"/> Igual <input type="radio"/> Mais				
Na maioria das vezes, você coloca açúcar no suco?				<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não				
Pensando em 3 colheres de chá de açúcar, você coloca igual, menos ou mais?				<input type="radio"/> Menos <input type="radio"/> Igual <input type="radio"/> Mais				

Confidential

Coorte RPS  
Page 1 of 9**Mini**

Chave do participante \_\_\_\_\_

Entrevistador:

- Amy Iury Lopes Cruz  
 Ana Caroline Abreu Araujo  
 Aline Oliveira Diniz  
 Lidia Maria Castro Rollm  
 Lillane dos Santos Rodrigues  
 Camila Dominici  
 Camila Rollm  
 Edvaldo Pinheiro  
 Thanielle Pereira  
 Ana Caroline Mendes Ramos  
 Letícia Michelly Mugnaini  
 Rafael Ferreira Nunes  
 Emanuel Catarino Serra  
 Blanca Victoria de Fátima  
 Lucélia de Jesus Pinheiro  
 Jacileia Silva dos Santos  
 Monica Araujo Batalha  
 Rafael Oliveira da Costa Pinto  
 Alenice Balata  
 Eulina Trindade Costa  
 Livia Lima Costa  
 Elisa Miranda Costa  
 Ana Carolina Ribeiro  
 Pollyana Oliveira Marinho  
 Livia dos Santos Rodrigues  
 Elizama Concelção Rocha  
 Carlos Cássio Carneiro Silva

INÍCIO ENTREVISTA:

Você é [nome\_criança]?

- Sim  
 Não

**Início do MINI****INSTRUÇÕES GERAIS**

O M.I.N.I. (DSM IV) é uma entrevista diagnóstica padronizada, de aplicação rápida (em torno de 15 minutos), que explora os principais Transtornos Psiquiátricos do Eixo I do DSM IV (American Psychiatric Association, 1994). O M.I.N.I. pode ser utilizado por clínicos, após uma formação breve. Os entrevistadores não clínicos necessitam de uma formação mais intensiva.

**- Entrevista:**

Com o objetivo de reduzir o mais possível a duração da entrevista deve-se preparar o(a) entrevistado(a) para este enquadramento clínico pouco habitual, informando que lhe serão feitas perguntas precisas sobre os seus problemas psicológicos e que se espera dele(a) respostas "sim" ou "não".

**- Apresentação:**

O MINI está dividido em módulos identificados por letras, cada um correspondendo a uma categoria diagnóstica.

- No início de cada um dos módulos diagnósticos (exceto o módulo "L" que explora os sintomas psicóticos), uma ou várias questões/filtros que correspondem aos critérios principais do Transtorno são

**A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR**

A1 - Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), durante a maior parte do dia, quase todos os dias?

- Sim  
 Não

A2 - Nas duas últimas semanas, quase todo tempo, teve o sentimento de não ter mais gosto por nada, de ter perdido o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente?

- Sim  
 Não

A3 - Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido(a) / sem interesse pela maioria das coisas:

a) O seu apetite mudou de forma significativa, ou o seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado? (variação de + 5% ao longo do mês, isto é, + 3,5 Kg, para uma pessoa de 65 Kg) COTAR SIM, SE RESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO.

- Sim  
 Não

b) Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?

- Sim  
 Não

c) Falou ou movimentou-se mais lentamente do que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto(a), quase todos os dias?

- Sim  
 Não

Confidential

Page 3 of 8

d) Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?

- Sim  
 Não

e) Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias?

- Sim  
 Não

f) Teve dificuldade de concentrar-se ou de tomar decisões, quase todos os dias?

- Sim  
 Não

g) Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a)?

- Sim  
 Não

A4. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL \_\_\_\_\_

A5:

a) Ao longo da sua vida, teve outros períodos de 2 semanas ou mais, em que se sentiu deprimido (a) ou sem interesse pela maioria das coisas e durante os quais teve os problemas dos quais falamos [SINTOMAS EXPLORADOS DE A3a à A3g)?

- Sim  
 Não

b) Entre esses períodos de depressão que apresentou ao longo de sua vida, alguma vez teve um intervalo de pelo menos 2 meses em que não apresentou nenhum problema de depressão ou de perda de interesse?

- Sim  
 Não

EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR RECORRENTE \_\_\_\_\_

**A'. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS**

---

**A'. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS**

A6:

a) A2 É COTADA SIM

b) Durante este último período de depressão, quando sentiu-se pior, perdeu a capacidade de reagir às coisas que antes lhe agradavam ou o (a) alegravam? SE NÃO: Quando acontecia alguma coisa agradável, era incapaz de sentir-se melhor, mesmo temporariamente?

Sim  
 Não

A7 - Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido (a) e sem interesse pela maioria das coisas:

a) Os sentimentos depressivos que tinha eram diferentes daqueles que se pode sentir quando se perde uma pessoa querida?

Sim  
 Não

b) Quase todos os dias, sentia-se, em geral, pior pela manhã ?

Sim  
 Não

c) Acordava pelo menos duas horas mais cedo do que o habitual, e tinha dificuldade para voltar a dormir, quase todos os dias?

Sim  
 Não

d) A3c É COTADA SIM (ALTERAÇÕES PSICOMOTORAS)

e) A3a É COTADA SIM (ALTERAÇÕES DO APETITE / DO PESO)

f) Sentia-se excessivamente culpado(a) ou sentia uma culpa exagerada em relação à situação que vivia?

Sim  
 Não

11/10/2016 15:20

www.projectredcap.org



Confidential

Page 4 of 9

EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR com Características Melancólicas ATUAL

---



---

**C. RISCO DE SUICÍDIO**

Durante o último mês:

C1 - Pensou que seria melhor estar morto (a) ou desejou estar morto (a) ?

Sim  
 Não

C2 - Quis fazer mal a si mesmo (a) ?

Sim  
 Não

C3 - Pensou em suicídio ?

Sim  
 Não

C4 - Pensou numa maneira de se suicidar ?

Sim  
 Não

C5 - Tentou o suicídio ?

Sim  
 Não

Ao longo de sua vida:

C6 - Já fez alguma tentativa de suicídio ?

Sim  
 Não

Resultado da soma dos pontos: 1-6 pontos: Baixo Risco



e) Fez sofrer animais ou pessoas de propósito?  Sim

Não

f) Forçou alguém a ter relações sexuais com você?

Sim

Não

**NÃO COTAR "SIM" NAS QUESTÕES ABAIXO SE OS COMPORTAMENTOS DESCRITOS ACONTECEM UNICAMENTE EM CONTEXTOS POLÍTICOS OU RELIGIOSOS ESPECÍFICOS.**

P2 - Depois dos 15 anos:

a) Frequentemente teve comportamentos que os outros achavam irresponsáveis, como não pagar as dívidas, agir impulsivamente ou não querer trabalhar para se sustentar?

Sim

Não

b) Fez coisas ilegais (mesmo que não tenha sido preso(a), como destruir a propriedade alheia, roubar, vender droga ou cometer um crime?

Sim

Não

c) Frequentemente foi violento(a) fisicamente, inclusive com seu(sua) companheiro (a) ou seus filhos?

Sim

Não

d) Frequentemente mentiu, passou a perna ou enganou os outros para obter dinheiro ou prazer ou mentiu apenas para se divertir?

Sim

Não

e) Expôs pessoas a perigos sem se preocupar com elas?

Sim

Não

f) Não sentiu nenhuma culpa depois de ter mentido, ferido, maltratado ou roubado alguém, ou destruído a propriedade alheia?

Sim

Não

TRANSTORNO DE PERSONALIDADE ANTI-SOCIAL VIDA INTEIRA \_\_\_\_\_

---

### Início do AUDIT

SL032. Com que frequência consome bebidas que contêm álcool?

Nunca

Uma vez por mês ou menos

Duas a quatro vezes por mês

Duas a três vezes por semana

Quatro ou mais vezes por semana

Dose de álcool

SL033. Quando bebe quantas doses de bebidas contendo álcool consome num dia normal?

Uma ou duas

Três ou quatro

Cinco ou seis

De sete a nove

Dez ou mais

SL034. Com que frequência consome seis ou mais doses de bebida numa única ocasião?

Nunca

Menos de um vez por mês

Pelo menos uma vez por mês

Pelo menos uma vez por semana

Diariamente ou quase diariamente

SL035. Nos últimos 12 meses, com que frequência você percebeu que não conseguia parar de beber depois de começar?

Nunca

Menos de um vez por mês

Pelo menos uma vez por mês

Pelo menos uma vez por semana

Diariamente ou quase diariamente

Confidential

Page 9 of 9

SL036. Nos últimos 12 meses, com que frequência não conseguiu cumprir as tarefas que habitualmente lhe exigem por ter bebido?

- Nunca  
 Menos de um vez por mês  
 Pelo menos uma vez por mês  
 Pelo menos uma vez por semana  
 Diariamente ou quase diariamente

SL037. Nos últimos 12 meses, com que frequência precisou de beber logo de manhã para "curar" uma ressaca?

- Nunca  
 Menos de um vez por mês  
 Pelo menos uma vez por mês  
 Pelo menos uma vez por semana  
 Diariamente ou quase diariamente

SL038. Nos últimos 12 meses, com que frequência teve sentimentos de culpa ou de remorsos por ter bebido?

- Nunca  
 Menos de um vez por mês  
 Pelo menos uma vez por mês  
 Pelo menos uma vez por semana  
 Diariamente ou quase diariamente

SL039. Nos últimos 12 meses, com que frequência não se lembrou do que aconteceu na noite anterior por causa de ter bebido?

- Nunca  
 Menos de um vez por mês  
 Pelo menos uma vez por mês  
 Pelo menos uma vez por semana  
 Diariamente ou quase diariamente

SL040. Já alguma vez ficou ferido ou ficou alguém ferido por você ter bebido?

- Não  
 Sim, mas não nos últimos 12 meses  
 Sim, aconteceu nos últimos 12 meses

SL041. Já alguma vez um familiar, amigo, médico ou profissional de saúde manifestou preocupação pelo seu consumo de álcool ou sugeriu que deixasse de beber?

- Não  
 Sim, mas não nos últimos 12 meses  
 Sim, aconteceu nos últimos 12 meses

Resultado AUDIT Total: \_\_\_\_\_

Resultado AUDIT Dependência: \_\_\_\_\_

Resultado AUDIT Consumo: \_\_\_\_\_

Baixo Risco (0-7)

Uso de risco (8-15)

Uso nocivo (16-19)

Provável dependência (20 ou mais)

---



---

**Fim do MINI/Audit**

Fim: \_\_\_\_\_

Observações do entrevistador: \_\_\_\_\_

XXXXXXXXXXXX

Coorte RPS  
Page 1 of 2

## Coleta De Sangue

Chave do participante

Entrevistador:

- Amy Iury Lopes Cruz  
 Ana Caroline Abreu Araujo  
 Aline Oliveira Diniz  
 Lidia Maria Castro Rolim  
 Liliane dos Santos Rodrigues  
 Camila Dominici  
 Camila Rolim  
 Edivaldo Pinheiro  
 Thanielle Pereira  
 Ana Caroline Mendes Ramos  
 Leticia Michelly Mugnaini  
 Rafael Ferreira Nunes  
 Emanuel Catarino Serra  
 Bianca Victoria de Fátima  
 Lucélia de Jesus Pinheiro  
 Jacileia Silva dos Santos  
 Monica Araujo Batalha  
 Rafael Oliveira da Costa Pinto  
 Alenice Balata  
 Eulina Trindade Costa  
 Livia Lima Costa  
 Elisa Miranda Costa  
 Ana Carolina Ribeiro  
 Pollyana Oliveira Marinho  
 Livia dos Santos Rodrigues  
 Elizama Concelção Rocha  
 Carlos Cássio Carneiro Silva

Horário de início:

Você é [nome\_crianca]?

- Sim  
 Não

Apenas observe: O participante possui alguma limitação física (deficientes físicos, cadeirantes, etc) ou outra condição que impeça a realização do exame?

- Sim  
 Não

Vou te fazer algumas perguntas antes de fazermos este teste:

Qual o horário da sua última refeição?

Colesterol total: Valores de referência: Desejável: < 200mg/dL Limitrofe: 200 a 239 mg/dL  
 Alto: >240mg/dL

(mg/dL)

HDL COLESTEROL: Valores de referência: Desejável: > 60mg/dL Baixo: < 40mg/dL

(mg/dL)

LDL COLESTEROL: Valores de referência: Desejável: entre 100 e 129 mg/dL Limitrofe: entre 130 a 159 mg/dL Alto: entre 160 e 189 mg/dL Muito alto: igual ou maior a 190 mg/dL

(mg/dL)

GLICEMIA ATUAL: Valores de referência: menor que: 200 mg/dL

(mg/dL)

TRIGLICÉRIDES: Valores de referência: Desejável: < 150 mg/dL Limitrofe: 150 a 199 mg/dL Alto: 200 a 499 mg/dL Muito Alto: > 500 mg/dL

(mg/dL)

11/10/2016 15:21

www.projectredcap.org



# Vop

Chave do participante

Entrevistador:

- 
- Amy Iury Lopes Cruz
  - Ana Caroline Abreu Araujo
  - Aline Oliveira Diniz
  - Lidia Maria Castro Rolim
  - Liliane dos Santos Rodrigues
  - Camilla Dominici
  - Camila Rolim
  - Edvaldo Pinheiro
  - Thanelle Pereira
  - Ana Caroline Mendes Ramos
  - Letícia Michelly Mugnaini
  - Rafael Ferreira Nunes
  - Emanuel Catarino Serra
  - Bianca Victoria de Fátima
  - Lucélia de Jesus Pinheiro
  - Jacileia Silva dos Santos
  - Monica Araujo Batalha
  - Rafael Oliveira da Costa Pinto
  - Alenice Balata
  - Eulina Trindade Costa
  - Lívia Lima Costa
  - Elisa Miranda Costa
  - Ana Carolina Ribeiro
  - Pollyana Oliveira Marinho
  - Lívia dos Santos Rodrigues
  - Elizama Concelção Rocha
  - Carlos Cássio Carneiro Silva

Você é [nome\_crianca]?

- Sim
- Não

Horário de início

Apenas observe: O participante possui alguma limitação física (deficientes físicos, cadeirantes, etc) ou outra condição que impeça a realização do exame?

- 
- Sim
  - Não

Vou te fazer algumas perguntas antes de fazermos este teste:

Quanto tempo faz da sua última refeição?

Você tomou bebida alcoólica nas últimas 12 horas?

- 
- Sim
  - Não

Você tomou café ou chá nas últimas 4 horas?

- Sim
- Não

Você consumiu algum medicamento nas últimas 24s?

- Sim
- Não

Qual foi o medicamento que você consumiu?

Medida 1 Pressão arterial sistólica(máxima):

---

(mmHg)

Medida 1 Pressão arterial diastólica:

---

(mmHg)

Medida 2 Pressão arterial sistólica(máxima):

---

(mmHg)

---

Confidential

Page 2 of 2

Medida 2 Pressão arterial diastólica: \_\_\_\_\_  
(mmHg)

Medida 3 Pressão arterial sistólica(máxima): \_\_\_\_\_  
(mmHg)

Medida 3 Pressão arterial diastólica: \_\_\_\_\_  
(mmHg)

Pressão arterial sistólica(média): \_\_\_\_\_

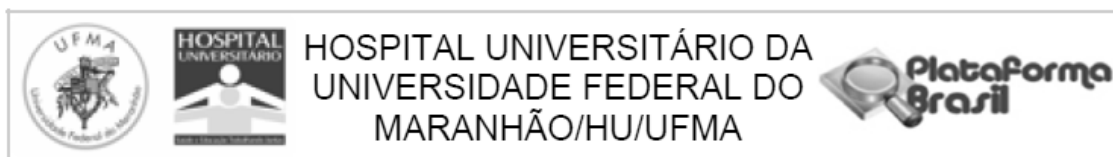
Pressão arterial diastólica(média): \_\_\_\_\_

**NÃO REALIZAR EXAME!**

Status do VOP:  Realizado  
 Não realizado

Observações do entrevistador: \_\_\_\_\_

Horário de término \_\_\_\_\_

**ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

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

**Pesquisador:** ANTÔNIO AUGUSTO MOURA DA SILVA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 49096315.2.0000.5086

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

**Patrocinador Principal:** Departamento de Ciência e Tecnologia

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.302.489

## ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

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

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

#### OBJETIVOS DA PESQUISA:

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

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

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

- Você está participando voluntariamente. Não é obrigatório participar da pesquisa.
- Você pode decidir não participar ou desistir de participar da pesquisa a qualquer momento.
- Esta pesquisa está sendo conduzida com indivíduos que nasceram nos anos de 1997/98, que foram avaliados aos 07/09 anos. Este é o terceiro momento deste grande estudo. Portanto, gostaríamos que você participasse novamente como voluntário(a), nos ajudando neste estudo.
- Ressaltamos que, da mesma forma que foi muito importante a sua participação nos outros momentos da pesquisa, sua participação agora é muito importante para que as informações obtidas possam contribuir para o conhecimento mais completo da sua saúde.
- Afirmamos ainda que a pesquisa só será iniciada após aprovação do

---

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão. Comitês de Ética são colegiados interdisciplinares e independentes, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para garantir a proteção dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

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

#### O QUE DEVO FAZER PARA PARTICIPAR DESTA PESQUISA?

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

#### QUAIS SÃO OS RISCOS DA PESQUISA?

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

Comunicamos que serão colhidos 15 mL de sangue no braço através da utilização de materiais novos, estéreis e descartáveis, por pessoal habilitado e especializado. As amostras para análise molecular serão retiradas das mesmas



---

amostras coletadas, sem a necessidade de coletas adicionais. A coleta do material poderá deixar uma pequena mancha roxa, mas que desaparecerá rapidamente. Será tomado todo o cuidado técnico para que isso não aconteça como leve compressão no local, colocação de adesivo estéril no local da punção, braço levantado por alguns minutos após a coleta, além dos cuidados para evitar infecção.

#### HÁ BENEFÍCIOS EM PARTICIPAR DESTA PESQUISA?

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

#### E A CONFIDENCIALIDADE?

Os registros referentes a você permanecerão confidenciais. Você será identificado por um código, e suas informações pessoais contidas nos registros não serão divulgadas sem sua expressa autorização. Além disso, no caso de publicação deste estudo, não serão utilizados seus nomes ou qualquer dado que os identifiquem. As pessoas que podem examinar seus registros são: o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário, a equipe de pesquisadores e os monitores da pesquisa.

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

#### O QUE FAÇO EM CASO DE DÚVIDAS OU PROBLEMAS?

Para solucionar dúvidas relativas a este estudo ou a uma lesão relacionada à

pesquisa, entre em contato com os Profs. Drs: Antonio Augusto Moura da Silva ou Vanda Maria Ferreira Simoes ou Rosângela Fernandes Lucena Batista (98) 3272-9681, das 8:00 às 18 horas .

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

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

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

Agradecemos muito a sua colaboração.

**ASSINATURAS:**

Nome do voluntário: \_\_\_\_\_

Assinatura do voluntário: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_


Nome do Pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura do Pesquisador: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## ANEXO D – DECISÃO EDITORIAL DO PRIMEIRO ARTIGO

Login: Janaina.maiana    Português    English    Español

 **SAGAS**  
Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos  
Cadernos de Saúde Pública / Reports in Public Health

[Início](#) | [Autor](#) | [Consultor](#) | [Editor](#) | [Mensagens](#) | [Sair](#)

LISTA DE ARTIGOS CONCLUÍDOS

<p><b>CSP_0556/21</b></p> <p><b>Título:</b> Behavioral risk factors for noncommunicable diseases associated with depression and suicide risk in adolescence.</p> <p><b>Cadastro :</b> 02/03/2021.</p> <p><b>Decisão Editorial:</b> Aprovado.</p> <p>[ <a href="#">Abrir informações</a>   E-mail para Secretaria Editorial ]</p>
--

© Cadernos de Saúde Pública, ENSP, FIOCRUZ - 2021