

**Associação entre peso ao nascer e  
fatores de risco cardiovascular em  
adolescentes de Salvador-Ba**

Dissertação de Mestrado

Maria Amenaide Carvalho Alves de Sousa

Salvador-Bahia  
Brasil  
2009

**Associação entre peso ao nascer e fatores de risco cardiovascular em adolescentes de Salvador-Ba.**

**Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de mestre em Medicina**

**Autor:**  
**Maria Amenaide Carvalho Alves de Sousa**

**Orientador:**  
**Prof. Dr. Armênio Costa Guimarães**

Ficha Catalográfica elaborada pela  
Biblioteca Central da EBMSP

S 725 Sousa, Maria Amenaide Carvalho Alves de  
Associação entre peso ao nascer e fatores de risco cardiovascular em  
adolescentes de Salvador-Ba./ Maria Amenaide Carvalho Alves de Sousa.  
— Salvador: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. 2009.  
133 f.  
Dissertação (Mestrado). — Programa de Pós - Graduação em Medicina  
e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.  
Orientador: Prof. Dr. Armênio Costa Guimarães  
1. Peso ao nascer. 2. Pressão arterial. 3. Síndrome metabólica.  
4. Adolescentes . 5. Obesidade I . Título.

CDU: 616.12-008.33

# **Associação entre peso ao nascer e fatores de risco cardiovascular em adolescentes de Salvador-Ba.**

**Maria Amenaide Carvalho Alves de Sousa**

Folha de Aprovação

Comissão Examinadora

Profa. Dra. Lícia Maria Oliveira Moreira

Prof. Titular de Neonatologia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Profa. Dra. Ana Marice Teixeira Ladeira

Prof. Adjunto-doutor da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Prof. Dr Luís Fernando Fernandes Adan

Prof. Adjunto-doutor da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.



**Quando Deus quer,  
o homem sonha e  
a obra nasce.**

(Fernando Pessoa)

## **Dedicatória:**

*A Carlos, Fernando, Lara e meus pais:*

*A minha luta é dura e regresso*

*com os olhos cansados*

*às vezes por ver*

*que a terra não muda,*

*mas ao entrar teu riso*

*sobe ao céu a procurar-me*

*e abre-me todas*

*as portas da vida.*

*( Pablo Neruda)*

## **Instituições Envolvidas**

**EBMSP**-Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

**FBDC**-Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

## **Fontes de Financiamento**

Este trabalho não contou com financiamento de instituições públicas ou privadas.

## Agradecimentos

Ao meu orientador Professor Armênio Guimarães, um exemplo de dedicação profissional, que soube compreender as dificuldades de quem se inicia na vida acadêmica e acreditou no meu potencial.

A Isabel Guimarães, que quando essa jornada era pouco mais que um sonho, acreditou e partilhou comigo os seus dados.

Aos Professores Luís Fernando Adan e Ana Marice Ladeia que me deram apoio e incentivo para abraçar a carreira acadêmica.

Ao Professor Carlos Marcilio por ter me ensinado a ser crítica na interpretação das informações científicas.

Aos Professores Luís Claudio Correia e Mário Rocha por me possibilitarem independência na análise estatística.

À Professora Fernanda Grassi pela amizade.

A Professora Lícia Moreira pelo exemplo de dedicação ao estudo deste momento tão especial da vida, o seu início.

A Ana Suely Vieira pelo apoio e amizade.

Aos pais e adolescentes, que tornaram possível a realização deste estudo.

Aos funcionários da pós-graduação, em especial Karina Santana pela atenção e presteza em todos os momentos.

A Carla Daltro, amiga sempre presente que me iniciou nos segredos da bioestatística.

À colega Daniela Dias pela amizade durante essa jornada.

A minha família, pois sem eles nada faria sentido.

## Agradecimentos

No início dessa jornada, eu me sentia como uma pequena lagarta, que mora numa floresta imensa com grandes árvores mas, como rasteira, só consegue visualizar o que está logo a sua frente, é incapaz de contemplar a vastidão do mundo.

Com a entrada no mestrado, época de grandes transformações, esta lagarta teve que se recolher em um casulo. Sua família e amigos sabiam que ela estava ali, pois viam o casulo, mas não tinham acesso à ela como antes, eles souberam compreender que a reclusão era necessária às mudanças. Ficaram próximos, apoiando mesmo não tendo acesso ao tumultuado interior do casulo. Foram pacientes, pois foi preciso tempo para que tudo se desse de maneira segura e bem sedimentada.

Para construir o casulo é recomendável que se escolha uma boa árvore experiente, que já tenha acolhido outros casulos e, portanto ampare, compreenda as inseguranças e sobretudo incentive a lagarta a completar a metamorfose e seguir o seu caminho. Eu estava numa floresta recente porém, muito especial com árvores experientes e acolhedoras. Entre todas escolhi a mais experiente, com vastos galhos que não permitiram que o casulo caísse durante as intempéries que surgiram durante o processo. A floresta toda me ajudou durante este período, dando sombra, proteção dos ventos e tempestades; os outros casulos também foram solidários, com eles divide as angustias e alegrias da jornada. Tive a oportunidade ser apoiada inclusive por árvores de outras florestas.

Hoje no momento de sair do casulo, claro, tenho um pouco de receio. Será que conseguirei voar? Será que vou corresponder a todo empenho da Floresta? Mas, como sempre fui curiosa certamente voarei, conhecerei novos campos e florestas, explorarei novos ambientes. Agora eu tenho condições de ter uma visão mais ampla, pois voando

olhei a floresta de outro ângulo e vi o quanto ela é bela e ampla, descobri também que existem outras florestas, novos campos que também quero conhecer.

Sou uma pequena borboleta, mas formei asas fortes. Portanto, pode demorar um pouco mais para percorrer o trajeto, mas certamente chegarei onde quero, entretanto sem esquecer de onde vim. Muito obrigado a todos que ajudaram nessa transformação e me permitiram criar asas para ir mais longe, ter uma visão do mundo que seria impossível a lagarta.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AHA	<i>American Heart Association</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AIG	Adequado para a idade gestacional
APN	Alto peso ao nascer
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BPN	Baixo peso ao nascer
CA	Circunferência abdominal
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CoIT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronariana
DCBV	Doença cerebrovascular
DCV	Doença cardiovascular
DHEG	Doença hipertensiva específica da gestação
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DP	Desvio-padrão
GIG	Grande para a idade gestacional
Glic	Glicemia
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL-C	Lipoproteína de alta densidade
HHA	Hipotálamo-Hipofisário-Adrenal
HOMA	<i>Homeostasis model assessment</i>
HOMA-RI	HOMA- Resistência à insulina
IC	Intervalo de confiança

IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IGF-1	Fator de crescimento insulina-símile 1
IMC	Índice de massa corporal
LDL-C	Lipoproteína de baixa densidade
NÃO HDL-C	Colesterol não HDL
NCEP-ATPIII	<i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III</i>
NIH	<i>National Institute of Health</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PIG	Pequeno para a idade gestacional
PN	Peso ao nascer
PNN	Peso ao nascer normal
RCIU	Restrição de crescimento intra-uterino
RI	Resistência à insulina
RP	Razão de prevalência
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SM	Síndrome metabólica
SOP	Síndrome do ovário policístico
TG	Triglicérides
WHO	<i>World Health Organization</i>

## LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Características demográficas, antropométricas e da pressão arterial de uma amostra de adolescentes, segundo o sexo.	50
Tabela 2. Características demográficas, antropométricas e da pressão arterial de uma amostra de adolescentes, segundo o peso ao nascer.	52
Tabela 3. Características laboratoriais, segundo o peso ao nascer.	53
Tabela 4. Percentuais de valores alterados de variáveis clínicas e metabólicas segundo o peso ao nascer.	55
Tabela 5. Distribuição percentual dos critérios diagnósticos de Síndrome Metabólica segundo o peso ao nascer.	57
Tabela 6. Correlação entre fatores de risco cardiovascular e quartis de peso ao nascer.	58

## LISTA DE GRÁFICOS

	Página
Gráfico 1. Proporção de número de fatores de risco de Síndrome Metabólica de acordo com o peso ao nascer.	57
Gráfico 2. Média e desvio-padrão de critérios diagnósticos de Síndrome Metabólica, segundo Ferranti, de acordo com o peso ao nascer.	57

## LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura I. Representação esquemática de programação intra-uterina.	2
Figura II. Comparação entre a mortalidade infantil e mortalidade por doença arterial no Reino Unido.	6
Figura III. Representação esquemática do estado de desadaptação transitória que afeta populações em rápida transição nutricional.	9
Figura IV. Diagrama da fisiopatologia da HAS resultante da redução na nefrogênese durante a vida fetal.	19

## LISTA DE QUADROS

	Página
Quadro I Natalidade de acordo com o peso ao nascer.	31
Quadro II Taxa de mortalidade específica por 100.000 habitantes.	32

## **GLOSSÁRIO**

**Adaptação preditiva:** grupo de respostas tardias induzidas por adaptações fetais a mudanças no ambiente intra-uterino que podem não ter vantagem adaptativa imediata, mas são induzidas na expectativa de vantagem adaptativa futura.

**Catch-up de crescimento:** rápida recuperação do peso e altura.

**Fenótipo fetal corpulento (*Hefty fetal phenotype*):** Crianças nascidas de mães obesas com resistência à insulina (RI), porém ainda sem diabetes gestacional (Candib, 2007)

**Hipótese do fenótipo econômico:** deriva da *Hipótese do genótipo econômico* e propõe que indivíduos subnutridos no período fetal tornam-se metabolicamente econômicos. Estes indivíduos teriam uma resposta adaptativa, que prioriza o crescimento de órgãos como o cérebro em detrimento de outros, o que leva a alterações do metabolismo pós-natal. Estas alterações podem ser favoráveis à sobrevivência, caso o ambiente pós-natal reproduza as mesmas condições de escassez de nutrientes. Uma vez adotado, este fenótipo econômico torna-se permanente.

**Hipótese do genótipo econômico:** Segundo esta hipótese os genes metabolicamente *econômicos* foram selecionados evolutivamente quando os recursos nutricionais eram escassos, o que levou a um estímulo da fase rápida inicial da secreção de insulina de jejum, aumentando a capacidade de armazenamento de gordura, o que coloca o indivíduo sob risco de resistência insulínica e DM 2.

**Hipótese da origem desenvolvimental:** Termo preferido atualmente. Segundo esta hipótese o período de plasticidade desenvolvimental se estenderia da concepção à primeira infância.

**Hipótese da origem fetal ou Hipótese de Barker:** defende que fatores de risco para doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2 originam-se durante o período de plasticidade desenvolvimental, em resposta à subnutrição (Barker *et al*, 1993)..

**Mecanismo Epigenético:** processo através do qual influências ambientais durante *períodos críticos* do desenvolvimento levam a modificações da expressão gênica que não envolvem modificações da seqüência básica do DNA (Gluckman *et al*, 2008).

**Período crítico ou sensível:** Período no desenvolvimento de um tecido ou sistema orgânico quando este pode ter sua anatomia e/ou funcionamento permanentemente transformado por influência da subnutrição, hipóxia ou estresse. O *período crítico* frequentemente coincide com um período de rápida multiplicação celular e, para a maioria dos tecidos e sistemas, isso ocorre antes do nascimento. O cérebro e o fígado são os dois principais órgãos que mantêm a plasticidade após o nascimento.

**Plasticidade desenvolvimental:** Habilidade de um genótipo produzir mais de uma forma alternativa de estrutura, estado fisiológico ou comportamento em resposta às condições ambientais.

**Programação:** Termo usado para descrever o processo através do qual um estímulo ou injúria, durante um período crítico de desenvolvimento, tem efeitos tardios na estrutura e funcionamento do organismo. Alguns autores preferem o termo *plasticidade desenvolvimental*.

**Programação hormonal:** A concentração de hormônio e seus análogos presentes durante *períodos críticos* do desenvolvimento podem alterar permanentemente a resposta hormonal a estímulos e/ou a sensibilidade tecidual (McMillen & Robinson; 2005).

## Resumo

**Objetivo :** Avaliar se existe associação entre peso ao nascer (PN) e fatores de risco cardiovascular em adolescentes de Salvador. **Métodos:** Estudo de corte transversal com grupos de comparação por PN. Amostra composta de 250 adolescentes, classificados segundo IMC: normal alto ( $\geq p50 < p85$ ), sobrepeso ( $\geq p85 < p95$ ) e obesidade ( $\geq p95$ ). As variáveis de risco para comparação foram: circunferência abdominal, pressão arterial, perfil lipídico, glicemia, insulina sérica, HOMA-RI e síndrome metabólica. Peso de nascimento confiável informado pelos pais foi classificado como baixo peso ( $PN \leq 2500g$ ), peso normal ( $2500g < PN < 4000g$ ) e alto peso ( $PN \geq 4000g$ ). **Resultados:** Cento e cinquenta e três (61,2%) meninas, idade  $13,74 \pm 2,03$  anos, PN normal 80,8%, baixo PN 8,0% e alto PN 11,2%. Observou-se maior frequência de obesidade (42,9%;  $p=0,005$ ), PAS e PAD elevadas (42,9%;  $p < 0,001$  e 35,7%;  $p=0,007$ , respectivamente) e síndrome metabólica (46,4%;  $P=0,002$ ) no PN alto em relação ao PN normal. A análise univariada mostrou razão de prevalência (RP) para PAS  $\geq p90$  de 3,3 (I.C. 95%, 1,7-6,4) e para obesidade ( $IMC \geq p95$ ) de 2,6 (I.C. 95%, 1,3-5,2) em relação aos com PN normal e a regressão logística multivariada de 3,21(1,3 -7,9,  $p=0,011$ ) e de 2,2(I.C. 95%, 0,9-5,4,  $p=0,083$ ), respectivamente. O perfil lipídico não mostrou diferenças estatisticamente significantes. **Conclusão:** Os dados sugerem que o alto PN está associado à maior prevalência de obesidade, síndrome metabólica e PA alterada na adolescência, baixo peso entretanto não foi fator predisponente para alterações lipídicas ou agregação de fatores de risco cardiovasculares. **Palavras-chave:** Adolescente, Obesidade, Peso ao Nascer, Pressão Arterial, Síndrome Metabólica.

# SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	IX
LISTA DE TABELAS	XI
LISTA DE GRÁFICOS	XII
LISTA DE FIGURAS	XIII
LISTA DE QUADROS	XIV
GLOSSÁRIO	XV
RESUMO	XVIII

<b><u>INTRODUÇÃO</u></b>	1
--------------------------	---

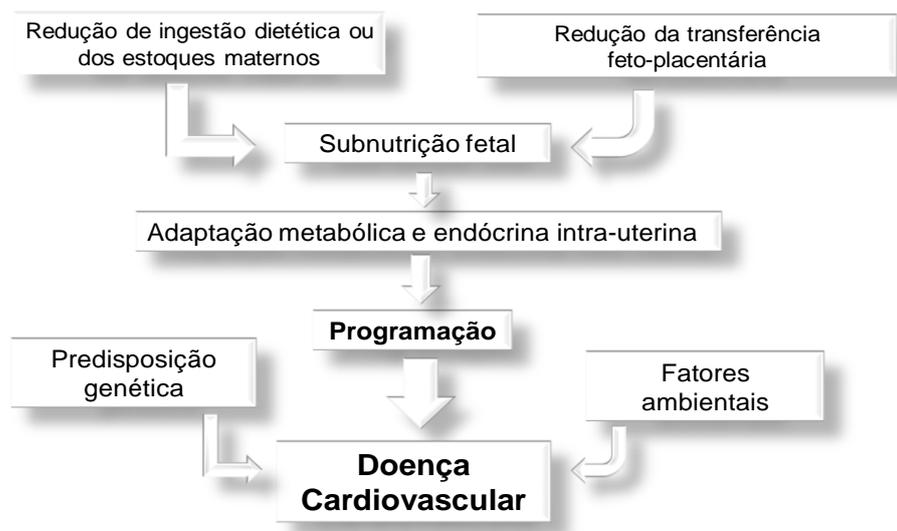
<b><u>REVISÃO DE LITERATURA</u></b>	4
II.1. A hipótese da origem fetal	5
II.2. Fisiopatologia	7
II.3. Peso ao nascer e síndrome metabólica	10
II.4. Peso ao nascer e diabetes mellitus tipo 2	13
II.5. Peso ao nascer e hipertensão arterial	15
II.6. Peso ao nascer e dislipidemia	20
II.7. Peso ao nascer e doença arterial coronariana	21
II.8. Peso ao nascer e eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal (HHA)	23
II.9. Alterações associadas ao eixo HHA	24
II.10. Peso ao nascer e desenvolvimento puberal	25
II.11. Peso ao nascer e curva de mortalidade	27

<b><u>OBJETIVO</u></b>	28
III.1. Objetivo geral	29
<b><u>JUSTIFICATIVA</u></b>	30
<b><u>CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS</u></b>	33
V.1. Desenho do estudo	34
V.2. População do estudo	34
V.3. Seleção do material	34
V.4. Critérios de seleção	35
V.5. Variáveis do estudo	36
V.6. Avaliação clínico laboratorial	37
V.7. Valores de referência	41
V.8. Análise estatística	44
V.9. Considerações éticas	46
<b><u>RESULTADOS</u></b>	47
<b><u>DISCUSSÃO</u></b>	59
<b><u>PERSPECTIVAS DO ESTUDO</u></b>	67
<b><u>CONCLUSÕES</u></b>	69

<b><u>SUMMARY</u></b>	71
<b><u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u></b>	73
<b><u>ANEXOS E APÊNDICES</u></b>	88
XII.1.Aprovação do comitê de ética em pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira-UFBa	89
XII.2. Aprovação do comitê de ética em pesquisa da Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências.	90
XII.3.Questionário	91
XII.4. Artigo	93

## **I. INTRODUÇÃO**

Em 1986, David Barker examinando os dados de nascimento da Coorte de Hertfordshire, Reino Unido, identificou maior taxa de mortalidade por Doença Arterial Coronariana (DAC) e Acidente Vascular Cerebral (AVC) entre os indivíduos de menor peso de nascimento (Barker & Osmond, 1986). A associação inversa entre baixo peso ao nascer e risco cardiovascular foi observada em várias populações (Stein *et al.*, 1996; Leon *et al.*, 1998; Yarborough *et al.*, 1998). Eles seguem a hipótese de que a DAC origina-se no útero através da persistência de adaptações endócrinas, fisiológicas e metabólicas que o feto realiza quando está sendo subnutrido (Barker, 1995). Esta hipótese é citada em vários artigos como *Hipótese de Barker* ou *Hipótese da origem fetal*.



**Figura I: Representação esquemática de programação intra-uterina.**

Adaptado de Szitanyi P *et al.* (2003)

Essa *programação* adaptativa será protetora se as mesmas condições adversas forem encontradas após o nascimento, porém desfavorável na condição de excessiva oferta calórica e de gorduras, prevalente na maioria dos países ocidentais (Gluckman & Hanson, 2006). Um grande número de estudos tem demonstrado maior risco de doenças

crônicas quando a restrição de crescimento intra-uterino (RCIU) é seguida de rápida recuperação do crescimento em peso e altura (Eriksson *et al.*, 1999;2001).

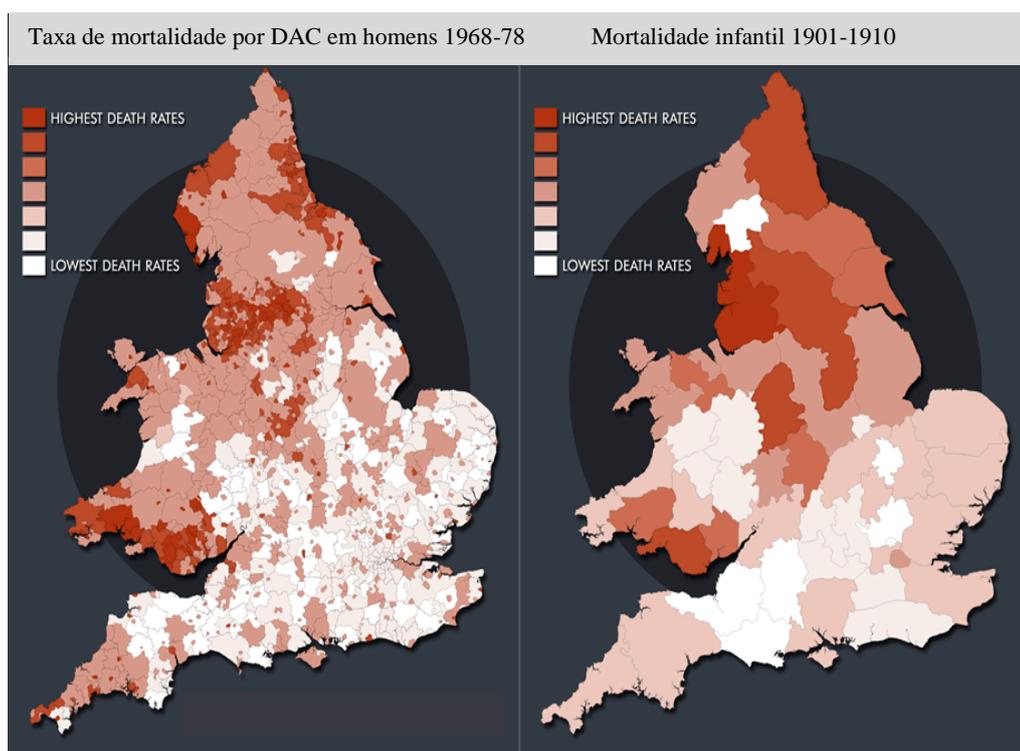
As evidências na literatura sobre o impacto da nutrição intra-uterina no risco cardiovascular subsequente são variadas, com estudos mostrando relação com o alto ou com o baixo peso ao nascer. (WHO-2003; Wang *et al.*,2007;Birgisdottir *et al.*, 2002). Existem ainda estudos que mostram relação entre Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e risco cardiovascular com peso ao nascer, seguindo uma curva em U ou J, com maior prevalência de risco em indivíduos tanto com baixo quanto com alto peso ao nascer (Murtaugh,2003; Weiss &Kaufman,2008;Gluckman *et al.*, 2008).

A *janela de desenvolvimento* que pode induzir mudanças na *programação* orgânica parece se prolongar do período periconcepcional até o período pós-natal, embora não se conheça sua real extensão (Sinclair *et al.*, 2007; Gluckman *et al.*,2008). Até que se tenha um melhor conhecimento dos *mecanismos de programação*, pouco poderá ser feito após o nascimento para reduzir os efeitos da *programação* intra-uterina, exceto um controle mais rigoroso dos fatores de risco cardiovascular tradicionais. Portanto, deve-se estender o foco de estudo com igual atenção para ambos os extremos da curva de peso ao nascer. A nutrição fetal excessiva, tanto quanto a subnutrição, precisa ser bem estudada para que se possa realizar as intervenções pré-natais necessárias, melhorando a saúde perinatal e do adulto. Assim, o objetivo do presente estudo é analisar a associação entre peso ao nascer e fatores de risco cardiovascular na adolescência.

## **II. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1.A HIPÓTESE DA ORIGEM FETAL**

Em 1977 Forsdahl observou associação entre a taxa de mortalidade por doença arterial coronariana (DAC), entre 1964-1967, e a taxa de mortalidade infantil, de 1896-1925, na Noruega. Em 1986, David Barker examinando os dados de nascimento da Coorte de Hertfordshire, identificou forte associação entre as áreas de maior taxa de mortalidade por DAC, que eram cidades industriais historicamente mais pobres, e a taxa de mortalidade neonatal setenta anos antes (fig.II). Estes achados foram confirmados posteriormente por Rich-Edward que encontrou forte evidência de associação entre DAC e acidente vascular cerebral (AVC) com peso ao nascer no *Nurses' Health Study* (Rich-Edwards JW *et al.*, 1997). A partir das observações de associação entre nutrição materna deficiente e doenças crônicas na prole, Barker desenvolveu a *Hipótese da Origem Fetal das Doenças Crônicas do Adulto*, publicada em 1993 com a seguinte teoria: “O risco da doença cardíaca coronariana origina-se no útero através da persistência de adaptações endócrinas, fisiológicas e metabólicas que o feto realiza quando está sendo subnutrido.” (Barker *et al.*, 1993). A Hipótese é designada na literatura como *Hipótese de Barker* ou *Hipótese da Origem Fetal*.



<http://www.thebarkertheory.org/science.html>. Acessado em 31 de outubro de 2008.

Figura II: Comparação entre mortalidade infantil e mortalidade por doença arterial coronariana no Reino Unido.

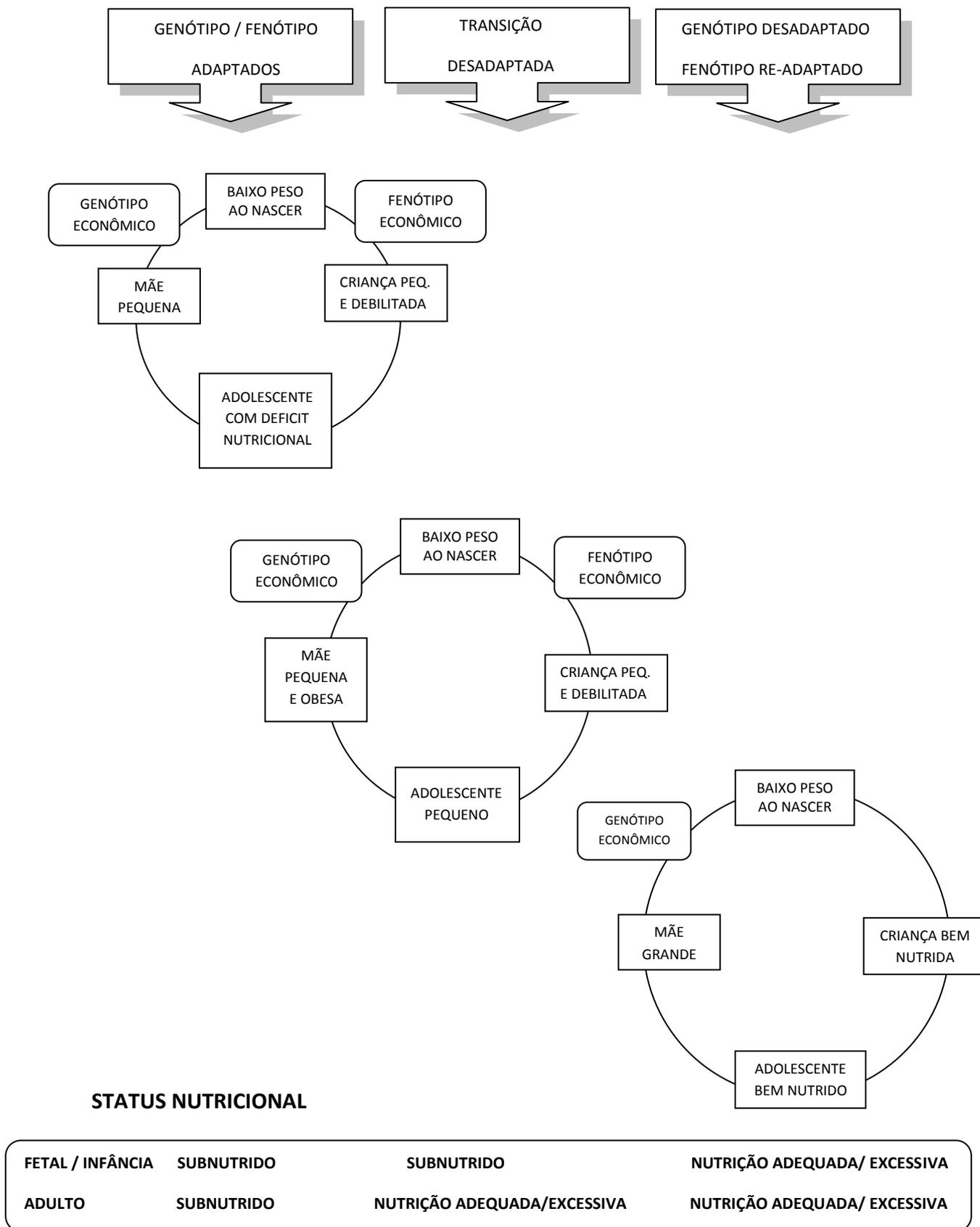
## **2.2.FISIOPATOLOGIA**

O principal limitante do crescimento intra-uterino é a restrição no suprimento de nutrientes e oxigênio. A nutrição fetal é determinada por ingestão e reserva de nutrientes maternos, juntamente com a capacidade de liberação e transferência desses através da placenta (Jackson, 2000). Vários estudos mostram que um menor aporte de nutrientes pode restringir o crescimento fetal durante períodos críticos e afetar permanentemente a estrutura e fisiologia de órgãos e tecidos, como pâncreas, rins, fígado e vasos sanguíneos (Hoet *et al.*, 1992; Alvarez C *et al.*, 1997; Barker,1994; Desai *et al.*, 1996). Para proteger o desenvolvimento cerebral, o feto desvia maior suprimento sanguíneo para o cérebro em detrimento de outros órgãos, durante o período de subnutrição (Prentice & Moore, 2005; Hershkovitz *et al.*, 2007). Este desvio de suprimento sanguíneo, mesmo por curto período, pode reduzir permanentemente o número de células em outros órgãos. As alterações em órgãos e tecidos podem não ser necessariamente evidentes ao nascimento, mas resultar em respostas futuras alteradas (Gluckman & Hanson, 2004). Este é um dos mecanismos através do qual a subnutrição pode alterar ou *programar* de forma permanente o organismo.

Outro mecanismo adaptativo fetal, à falta de nutrientes e oxigênio, consiste na redução da divisão celular, principalmente dos tecidos que estão passando por um período de rápida multiplicação, ou seja, por um *período crítico*. A divisão celular desacelera, tanto por efeito direto da subnutrição como, por alteração na concentração de fatores de crescimento e hormônios (Barker & Clark, 1997). A insulina e o fator do crescimento insulina-símile (IGF-1) são hormônios preponderantes no crescimento fetal e respondem rapidamente a mudanças na nutrição fetal. O IGF-1 também é agente mitogênico direto para as células  $\beta$  do pâncreas cujo dano, observado no RCIU, pode refletir baixas concentrações de IGF-1 em associação com hipoglicemia. (Hershkovitz *et al.*, 2007).

Quando há déficit de nutrientes em estágios específicos da gestação, peso ao nascer, desproporção de perímetro cefálico, desproporção entre peso e comprimento servem como marcadores deste déficit. Estes elementos refletem adaptações que o feto realiza para sustentar seu desenvolvimento e aumentar suas chances de sobrevivência intra-uterina e pós-natal. As vantagens adaptativas dessa *programação* dependem do ambiente a que esse indivíduo será submetido durante a maturação e a idade reprodutiva. Se a “previsão” feita intra-útero corresponder à realidade, com restrição de nutrientes, a *programação* trará benefícios adaptativos como maior deposição de gordura visceral, que servirá como reserva energética em épocas de aporte alimentar restrito, e menor massa muscular como foi observado na Índia por Yajnik *et al* (2003). Porém quando exposto à ambiente extra-uterino com grande oferta de nutrientes, o que pode levar a consumo excessivo, a *programação* será desvantajosa, com maior risco de doenças crônicas (Whincup *et al.*,2002; Prentice & Moore,2005; Gluckman *et al.*,2008) (Fig. III)

As adaptações parecem poder programar permanentemente a estrutura e o funcionamento do organismo, o que pode se traduzir em patologias futuras como: doença arterial coronariana (DAC), doença cerebrovascular (DCBV), hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melitus 2 (DM2), resistência insulínica (RI), síndrome metabólica (SM), dislipidemia e obesidade. A probabilidade de ocorrência de patologias será maior quando o ambiente pós-natal for mais favorável e com maior oferta nutricional que o intra-uterino (Barker, 1995; Hershkovitz *et al.*, 2007). A associação entre peso ao nascer e doenças crônicas parece ser independente da influência de hábitos maternos como: tabagismo, consumo de álcool e exercício físico. Entretanto o estilo de vida pode amplificar os efeitos das adaptações intra-uterinas (Barker & Bagby, 2005).



Adaptado de Prentice & Moore (2005)

Fig III: Representação esquemática do estado de desadaptação transitória que afeta populações em rápida transição nutricional.

### **2.3. Peso ao nascer e síndrome metabólica**

A síndrome metabólica (SM) caracteriza-se pela agregação de fatores de risco para DCV e DM2. Embora não exista consenso na literatura quanto à definição de SM na população pediátrica, a prevalência está crescendo em todas as faixas etárias (Ferranti & Osganian, 2007). Ferranti *et al.*, (2004) com base no ATP III, definiram os critérios diagnósticos de SM na faixa etária pediátrica como: PAS > P90 para a idade, sexo e altura, CA > P75 para idade e sexo, triglicérides  $\geq 100$  mg/dL, HDL < 50 mg/dL (< 45mg/dL para meninos entre 15-19 anos) e glicemia de jejum  $\geq 110$  mg/dL. Em 2005, Grundy propôs a modificação do ponto de corte da glicemia de jejum para 100 mg/dL.

Estudos realizados com diferentes populações e faixas etárias têm associado baixo peso e resistência à insulina (Murtaugh *et al.*, 2003; Lawlor *et al.*, 2005; Xiao *et al.*; 2008) outros, porém não encontraram esta associação (Jeffery *et al.*, 2006), como o estudo realizado com crianças inglesas de cinco anos. (Wilkin *et al.*, 2002).

Os mecanismos que explicam a relação entre peso ao nascer e SM ainda são inconclusivos. Entre as teorias que tentam explicar esta associação, a mais citada na literatura é a *hipótese da origem fetal*, segundo a qual, o ambiente intra-uterino desfavorável nutricionalmente levaria a uma *Programação* intra-uterina propícia ao desenvolvimento de resistência à insulina. As crianças que apresentaram baixo peso ao nascimento apresentam carência muscular, deficiência que persiste durante a infância, pois a replicação de miócitos após o nascimento é muito pequena. Portanto, rápido ganho de peso nessas crianças pode levar ao aumento desproporcional da massa adiposa em relação à massa muscular, fato que pode estar associado à resistência insulínica e explicar porque essa forma de crescimento pode levar a coronariopatia (Barker *et al.*, 2005b). Hattersley &

Tooke (1999) mostraram que em casos raros, uma mutação genética pode influenciar tanto o peso ao nascer quanto a resistência à insulina.

Atualmente aceita-se que a SM não seja explicada por apenas um dos mecanismos, mas que seja consequência da interação de fatores genéticos que influenciam o peso ao nascer e fatores ambientais.

Embora a maioria dos estudos mantenha o foco no baixo peso ao nascer, as crianças com alto peso ao nascer também apresentam risco aumentado de RI. Boney *et al.* (2005) avaliaram RNs Grandes para a Idade Gestacional (GIG) e Adequados para a Idade Gestacional (AIG), encontrando maior risco de SM no grupo GIG. Dabalea *et al.* (1999), estudando crianças índias da etnia Pima, demonstraram relação em forma de U entre peso ao nascer e insulina sérica de jejum, com maiores níveis séricos de insulina nos extremos da curva de peso ao nascer. Estudo realizado em Buenos Aires correlacionou alto peso ao nascer com SM e sobrepeso/obesidade, porém não encontrou correlação com baixo peso ao nascer (Hirschler *et al.*, 2008). Já Silveira & Horta, em meta-análise publicada em 2008, encontraram maior risco de SM em indivíduos com baixo peso ao nascer, com uma razão de *odds* (RO) combinada de 2,53. Quando eram considerados apenas os estudos com mais de 400 participantes a razão de *odds* reduzia para 2,37 porém, permanecia significativa.

Mingrone *et al.* (2008) demonstraram que obesidade durante a gestação pode contribuir para obesidade e resistência à insulina na prole, mesmo com peso normal ao nascer, fato anteriormente observado por Shankar *et al.* (2008) em estudos realizados com ratos. Durante o desenvolvimento fetal a hiperinsulinemia é um fator anabólico que resulta em macrossomia, particularmente em gestantes diabéticas, e parece contribuir para o aumento da massa adiposa fetal. O estudo HAPO (2008) demonstrou forte asso-

ciação positiva entre nível sérico umbilical de peptídeo C e adiposidade fetal, dado confirmado por Catalano *et al.*(2009) em gestantes obesas. Pequenas alterações no metabolismo da glicose de gestantes obesas que apresentam hiperglicemia com tolerância a glicose normal podem ser suficientes para alterar a homeostase energética fetal. A obesidade materna mostra forte correlação positiva com RI fetal mesmo quando ajustada para variáveis de confusão (Catalano *et al.*,2009).

Um dos critérios diagnósticos de SM é obesidade, a qual tem se tornado um problema global de saúde pública. A OMS prevê que 1,5 bilhão de pessoas apresentarão  $IMC \geq 25Kg/m^2$  em 2015 (WHO, 2005), problema que já atinge cerca de 50% da população adulta na Inglaterra e Estados Unidos e 70% na Polinésia ( McMillen IC & Robinson JS, 2005; AHA, 2008). Na faixa etária pediátrica, a situação também é preocupante; segundo o NHANES 2003-2004 a prevalência estimada de sobrepeso é de 17% entre os americanos. Oliveira *et al.*(2007) em estudo realizado com crianças em Feira de Santana-Ba, encontraram prevalência de 9,3% de sobrepeso e 4,4% de obesidade.

Vários autores demonstraram associação positiva entre índice ponderal e peso ao nascer com IMC, obesidade, força muscular e massa muscular no adulto (Sorensen *et al.*,1997; Eriksson *et al.*, 2001b; Monteiro *et al.*, 2003; Sayer *et al.*, 2004;Wells *et al.*, 2005; Corvalán *et al.*, 2007; Goldani *et al.*, 2007; Inskip *et al.*, 2007; Victora *et al.*, 2007; Araujo *et al.*, 2008) e inversa com obesidade central (Loos *et al.*,2001; Kuh *et al.*, 2002b). De acordo com Singhal *et al.* (2003), a associação positiva entre PN e IMC, deve-se a uma associação mais proeminente com a massa magra do que com o tecido adiposo. Indivíduos que apresentaram baixo PN tendem a apresentar maior gordura abdominal, maior gordura corporal e redução da massa muscular, mesmo com um IMC menor que os indivíduos de peso ao nascer normal (PNN) ( Law CM *et al.*, 1992; Schroeder DG *et al.*,1999; Martorell R *et al.*,2001). A obesidade central está associada à

resistência à insulina, síndrome metabólica, hipertensão arterial, dislipidemia e DM2, o que explica a associação de baixo peso ao nascer com estas patologias (Reaven, 1988). Indivíduos com baixo PN apresentam ainda maior concentração sérica de leptina quando comparados com indivíduos com o mesmo IMC que apresentaram maior PN (Phillips DIW *et al*, 1999). O aumento crônico do nível sérico de leptina leva a aumento da pressão arterial sistêmica e embora os mecanismos envolvidos não estejam bem esclarecidos, parece envolver a interação com neuropeptídeos hipotalâmicos, homeostase energética e sistema nervoso simpático (Alexander & Ojeda, 2008)

Embora a genética e o ambiente influenciem o IMC, mesmo em gêmeos mono-zigóticos, aquele com maior peso ao nascer tende a manter maior IMC quando adulto (Pietiläinen *et al.*,2002).

## **2.4 Peso ao nascer e Diabetes Mellitus tipo 2**

Diabetes Mellitus tipo 2 é uma patologia de etiologia multifatorial para a qual contribuem a obesidade, hábitos de vida, fatores genéticos e fatores pré-natais. Hales *et al.* em 1991 publicaram estudo alertando para o maior risco de DM2 nos indivíduos com menor peso ao nascer. Após esta publicação vários estudos testaram a associação (Barker *et al.*,1993b; McCance *et al.*, 1994; Dyck *et al.*,2001; Birgisdottir *et al.*, 2002; Eriksson *et al.*,2003). A maioria mostra associação inversa entre PN e DM2, porém foram realizados com populações nascidas, sobretudo na primeira metade do século XX (Barker *et al.*,1993b; Birgisdottir *et al.*, 2002). Estudos realizados em populações de indígenas norte-americanos e em nascidos na segunda metade do século passado mos-

tram associação positiva do PN com risco para DM (McCance *et al.*, 1994; Dyck *et al.*, 2001). Essas populações apresentam prevalência mais elevada de obesidade e diabetes gestacional, fatores que estão associados com macrossomia fetal e aumento de risco de DM2 na prole, portanto é provável que a associação positiva ou em U encontrada nestes estudos venha a tornar-se mais comum no futuro. Hiperglicemia materna durante a gestação leva a aumento dos níveis de insulina fetal, resultando em macrossomia fetal, fenótipo que está associado à risco aumentado de DM2 (Harder *et al.*, 2007). Candib, em 2007 chama atenção para o *Hefty fetal phenotype* ou fenótipo fetal robusto, são crianças macrossômicas nascidas de mães obesas com RI, porém sem diabetes gestacional.

Na mais recente revisão sistemática sobre PN e DM2, em dezembro de 2008, Whincup *et al.*, em trinta e uma populações estudadas, encontraram associação positiva em oito, sendo estatisticamente significativa em duas delas; nas vinte e três restantes a associação foi inversa, sendo significativa em nove. Harder *et al.*, em 2007, realizaram meta-análise que demonstrou haver associação em U entre PN e DM2, com a mesma extensão de risco dos indivíduos de alto peso e baixo peso ao nascer, quando uma categoria de PN entre 2500 e 4000 g é usada como padrão de referência. Tanto na revisão sistemática realizada por Whincup *et al.* (2008) quanto na meta-análise de Harder *et al.* (2007), os estudos que mostraram associação positiva incluíam populações nascidas após 1950, exceto o estudo de Fall *et al.* (1998) que incluía população indiana nascida entre 1934 e 1953 e que não foi estatisticamente significativa, e o estudo de McCance *et al.* (1994) que analisou uma amostra nascida nos Estados Unidos no período de 1940 à 1972. Devido ao crescente aumento na prevalência de diabetes materno e da sua forte influência no peso ao nascer, é provável que a associação inversa de peso ao nascer e DM2 seja menos evidente nas populações contemporâneas. No futuro possivelmente a

influência do alto peso ao nascer terá maior importância que o baixo peso no risco de DM2 (Whincup *et al.*, 2008).

## **2.5 Peso ao nascer e Hipertensão arterial**

Embora muitos estudos descrevam associação entre baixo peso ao nascer e hipertensão arterial (Barker & Osmond; 1988), revisão sistemática publicada em 2002 por Huxley *et al.*, mostrou pequena relevância do peso ao nascer na determinação da pressão arterial sistólica (PAS), fato confirmado por Schluchter (2003) através de meta-análise no ano seguinte. Mesmo em grandes estudos, a associação de peso ao nascer e pressão arterial (PA) é inconsistente, com estudos que não demonstraram associação (Zhang J, Brenner RA & Klebanoff MA, 2001; Falkner *et al.*, 2004), outros que demonstraram associação positiva (Menezes *et al.*, 2007) e ainda os que descrevem uma curva em J invertido (Curhan *et al.*, 1996; Davies *et al.*, 2006). Embora os achados sejam variáveis na literatura, a maioria das evidências sugere interação direta ou indireta entre peso ao nascer e hipertensão arterial (Barker & Bagby, 2005).

Law *et al.* (1993) demonstraram que a associação entre peso ao nascer e hipertensão arterial se amplia com a idade, dado confirmado por Davies *et al.* (2006) em estudo com 25.874 adultos. A associação entre peso ao nascer e hipertensão arterial pode ser influenciada pelo nível de desenvolvimento socioeconômico do país. Estudos realizados em países desenvolvidos não encontraram associação (Burke *et al.*, 2004) ou encontraram associação inversa (Eriksson *et al.*, 2000), já estudos realizados em países em desenvolvimento encontraram associação positiva (Menezes *et al.*, 2007).

Os mecanismos que levam fatores pré-natais a influir na pressão arterial futura ainda não estão bem estabelecidos, mas algumas teorias tentam explicar esta associação. Mudanças estruturais renais e do sistema vascular, associação do baixo peso ao nascer com exposição fetal a níveis mais elevados de cortisol, mecanismos endócrinos e epigenéticos envolvendo encurtamento do telômero ou fatores genéticos comuns influenciariam tanto o desenvolvimento fetal quanto o desenvolvimento futuro de fatores de risco (Gamborg *et al.*,2007; Hershkovitz *et al.*,2007).

Por apresentarem crescimento mais rápido, os fetos do sexo masculino deveriam ser mais vulneráveis a períodos de subnutrição, no entanto os dados da literatura são controversos; existem relatos de maior repercussão no sexo feminino (Lawlor *et al.*,2005b) e em metanálise publicada em 2002 não observou-se diferença entre os sexos (Lawlor *et al.* 2002).

A tendência a maiores médias de PA apresentada por algumas crianças pode resultar de efeito intergeracional, refletindo as condições ambientais fetais enfrentadas por seus ascendentes. Estudo realizado na Grã Bretanha evidenciou que crianças britânicas de ascendência sul asiática apresentavam maior média de PAD quando comparadas às de ascendência européia, particularmente após ajuste para altura e índice ponderal (Whincup, 2002).

A composição da dieta materna também pode influenciar a PA futura da prole, estando um maior aporte materno de carboidratos positivamente associado à hipertensão arterial sistêmica (HAS) na prole, aos quarenta anos (Menezes *et al.*,2007). Restrição protéica durante a gestação leva a redução do número de néfrons e também a maior exposição fetal ao cortisol, devido à maior passagem placentária, o que pode resultar em

um maior risco para (HAS) na maturidade (Mackenzie HS & Brenner BM, 1995; McMillen IC & Robinson JS, 2005).

Não só o crescimento fetal como também o pós-natal influenciam no desenvolvimento futuro de HAS. O crescimento pós-natal influi no desenvolvimento da árvore vascular e pode ter efeito a longo prazo na razão de elastina e colágeno da parede arterial. Prematuros com maior ganho de peso nas primeiras semanas de vida apresentam pior função endotelial na adolescência (Singhal *et al.*, 2004).

O desenvolvimento dos néfrons ocorre entre a oitava e a trigésima sexta semana de gestação, sendo que dois terços deles se desenvolvem durante o último trimestre da gestação e não há formação de néfrons após a trigésima sexta semana de gestação (Hinchliffe *et al.*, 1992). Estudo baseado em autópsias demonstra associação entre RCIU e redução do número de néfrons (Hinchliffe *et al.*, 1992). A redução do número de néfrons é condição essencial para a hipertensão arterial induzida nutricionalmente, porém não é suficiente para a expressão pós-natal da hipertensão. Enquanto o tamanho renal pré-natal está ligado ao número de néfrons, o tamanho pós-natal está relacionado à área corporal e a demanda metabólica, aumentando o tamanho dos néfrons existentes (Bagby, 2007). O desequilíbrio entre carga e capacidade excretora aumenta o risco de hipertensão e doença renal (Brenner BM & Chertow GM, 1994). No RN a termo com RCIU, a redução do número de néfrons é proporcional à redução do peso corporal. Ao nascimento, portanto não há desequilíbrio entre carga e capacidade excretora. A *programação* que leva ao menor número de néfrons também é responsável pela propensão à aceleração do crescimento pós-natal através do aumento do apetite, maior deposição de gordura central e potencial aumento intrínseco da atividade do sistema renina-angiotensina II, fato que criaria o desequilíbrio necessário para o desenvolvimento de hipertensão arterial (Bagby, 2007). A alteração do metabolismo energético, com resis-

tência à insulina e maior propensão à obesidade adiciona mecanismos pró-hipertensivos. RNs com alto peso ao nascer também encontram-se em risco aumentado de HAS e doença renal, pois apresentam maior risco para obesidade e DM2 (Boney *et al.*, 2005).

Os mecanismos renais para compensar o aumento da carga excretora incluem: hipertrofia, envolvendo principalmente o glomérulo e o túbulo proximal, dilatação da arteríola aferente e constrição da eferente; o que leva a aumento da pressão capilar glomerular com conseqüente aumento da taxa de filtração glomerular (McMillen IC & Robinson JS, 2005; Hershkovitz *et al.*, 2007) (Fig. IV).

A hipertrofia tubular proximal seria o evento primário, que levaria à ativação do sistema renina-angiotensina II mediado pela mácula densa, levando à vasoconstrição eferente mediada pela angiotensina II e hiperfiltração glomerular. A taxa de filtração glomerular é normalizada através da hiperfiltração mediada pela mácula densa, porém com importantes conseqüências. O aumento intra-renal de angiotensina II contribui para retenção de sódio e líquidos promovendo hipertensão. A persistência da alta pressão capilar glomerular leva a glomeruloesclerose e proteinúria com subseqüente inflamação túbulo-intersticial e progressiva perda dos néfrons existentes (Sanders, 2005; Zandi-Nejad *et al.*, 2006; Hershkovitz *et al.*, 2007).

Meta-análise realizada com vinte estudos nórdicos mostrou que a força da associação entre peso ao nascer e PA diminuiu durante o século passado. Mesmo que o efeito do peso ao nascer na PA seja pequeno, ele tem implicações para as políticas de saúde pública (Gamborg *et al.*, 2007).



Fig. IV: Diagrama da fisiopatologia da HAS resultante da redução na nefrogênese durante a vida fetal.

Adaptado de Mcmillen IC & Robinson JS (2005)

## **2.6 Peso ao nascer e dislipidemia**

O processo de aterogênese pode ter seu início no período fetal e influir profundamente na progressão das lesões durante a infância e adolescência. A maioria dos estudos não encontrou ou identificou fraca relação entre peso ao nascer e colesterol total elevado (Miura *et al.*, 2001; Owen *et al.*, 2003; Skidmore *et al.*, 2004; Davies *et al.*, 2004; Skidmore *et al.*, 2006). Huxley *et al.* (2004), em revisão sistemática com 65 estudos, encontraram associação inversa em vinte e nove estudos, nenhuma associação em trinta e dois e associação positiva em quatro; embora a revisão sistemática mostre associação inversa com aumento de 2,0 mg/dL no colesterol total para cada 1kg de peso ao nascer reduzido. Em outra revisão sistemática de 2003, com cinquenta e seis estudos Owen *et al.*, encontraram fraca associação inversa entre peso ao nascer e colesterol total sérico. O colesterol reduziu 0,061mmol/L para cada um Kg de aumento no PN (IC 95%: -0,131 à 0,008mmol/L por Kg), questionando-se o impacto desse aumento no risco de DCV. Tenhola *et al.* (2000) em estudo comparando indivíduos PIG com AIG durante a adolescência, encontraram 47,3% dos PIGs com níveis de colesterol total no maior quartil de colesterol total do grupo controle (AIG), embora não tenham encontrado diferença nas médias lipídicas dos dois grupos. Para as outras frações lipídicas, os resultados são inconclusivos (Tenhola S *et al.*, 2000; Skidmore *et al.*, 2006) e a relação positiva entre peso ao nascer e HDL-C se torna mais evidente em mulheres na pós-menopausa (Skidmore *et al.*, 2004; Skidmore *et al.*, 2006).

Algumas condições maternas como hipercolesterolemia aumentam as chances de aterogênese na prole humana. Embora as estrias gordurosas sejam encontradas na aorta de todos os fetos, elas são maiores e em maior número nos fetos de mães permanente-

mente hipercolesterolêmicas (Napoli & Palinski, 2001). Está bem estabelecido experimentalmente que a hipercolesterolemia materna e o conseqüente estresse oxidativo aceleram o processo aterogênico, mas também afetam os preditores de DCV na prole como função endotelial e reatividade vascular (Napoli *et al.*, 2002; Khan *et al.*, 2004).

Embora o crescimento fetal possa influenciar o risco cardiovascular futuro através de outros mecanismos, a relação entre crescimento fetal e hipercolesterolemia parece ser fraca e de pequeno impacto nas políticas de saúde pública, para os indivíduos nascidos na segunda metade do século XX. O crescimento e a nutrição pós-natal parecem ter maior importância nos níveis lipídicos futuros que o crescimento intra-uterino (Owen *et al.*, 2003; Skidmore *et al.*, 2006).

## **2.7 Peso ao nascer e Doença Arterial Coronariana**

Os primeiros estudos epidemiológicos que apontaram a importância da *programação fetal* na DAC eram baseados na simples estratégia de examinar indivíduos de meia idade que tinham medidas antropométricas do nascimento registradas. Em um estudo clássico, dezesseis mil indivíduos nascidos em Hertfordshire durante 1911 e 1930 foram investigados do nascimento até a década de oitenta. A taxa de mortalidade por DAC reduziu à aproximadamente metade dos menores para os maiores pesos de nascimento da curva de distribuição (Osmond *et al.*, 1993).

Barker *et al* (1993) demonstraram que a RCIU e não a prematuridade é que aumentava o risco de DAC; entretanto estudos realizados com coortes contemporâneas mostraram maior prevalência de risco cardiovascular entre os pretermos (Irving *et*

*al.*,2000; Johansson *et al.*,2005), mas quando a idade gestacional é ajustada para o PN alguns estudos mostram associação positiva, pois os prematuros, apesar do baixo peso ao nascer, provavelmente não sofreram RCIU (Palinski W & Napoli C, 2008). A prevalência de DAC nos indivíduos acima de 45 anos cai de 15% naqueles com peso de nascimento menor que 2500g para 4% naqueles com peso de nascimento de 3200g ou mais. Kaijser *et al.* em 2008 encontraram uma razão de risco de 1,64 (IC 95% 1,23-2,18) para doença cardíaca isquêmica nos indivíduos com peso ao nascer dois desvios-padrão (DP) abaixo da média e o PN abaixo um DP da média já era fortemente associado a DAC. Segundo Barker (1995) a associação de peso ao nascer é independente da influência do tabagismo e obesidade na vida adulta.

Os estudos que mostraram associação inversa entre PN e DAC foram realizados com populações nascidas no início do século XX. Alguns autores questionam se essa associação seria enfraquecida nas coortes contemporâneas devido aos grandes progressos tecnológicos da neonatologia. Estudo realizado por Lawlor *et al.*(2005b) com indivíduos nascidos na década de cinquenta, época em que as circunstâncias ambientais e as taxas de mortalidade infantil eram relativamente vantajosas, encontrou relação inversa de PN com AVC e DAC. Devido aos dados conflitantes é pouco provável que a associação entre crescimento fetal e risco de DAC possa ser atribuída apenas ao ambiente intra-uterino (Kaijser *et al.*,2008). Fatores genéticos podem estar envolvidos como indicam estudos realizados com gêmeos (Hubinette *et al.*,2001). A nutrição e o crescimento durante a infância contribuem significativamente no risco futuro de doença cardíaca, independente da influência do crescimento fetal (Kaijser *et al.*,2008).

## **2.8 Peso ao nascer e Eixo Hipotálamo-Hipofisário-Adrenal (HHA)**

O aumento na atividade do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal (HHA) está associado com vários fatores de risco cardiovascular, síndrome metabólica, depressão, déficit cognitivo, osteoporose. A síndrome de Cushing é um exemplo das conseqüências da produção excessiva de cortisol, com uma gama de sintomas que também estão associados com o peso ao nascer (Kajantie, 2008).

A enzima placentária 11 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase 2 (11 $\beta$  HSD2), converte o cortisol (ativo) em cortisona (inativa), mantendo a concentração fetal de cortisol muito abaixo da materna, sendo esta enzima a maior responsável pela regulação da exposição fetal ao glicocorticóide. A atividade da 11 $\beta$  HSD2 está reduzida na RCIU e na doença hipertensiva específica da gestação (DHEG) e, embora existam controvérsias, alguns estudos demonstram que esta atividade varia dentro de níveis normais de peso ao nascer (Kajantie, 2008).

A maior exposição fetal aos glicocorticóides leva à uma *programação* do eixo HHA com alteração da resposta basal e da resposta ao estresse no período pós-natal (McMillen & Robinson, 2005). A maior exposição fetal ao corticóide pode ser decorrente da maior passagem placentária devido à desnutrição fetal ou dieta materna hipoprotéica, ou como conseqüência da estimulação do eixo HHA fetal pelo estresse da RCIU. A resposta alterada do eixo HHA pode contribuir na origem do desenvolvimento de doenças relacionadas com a *programação fetal*.

Kajantie *et al.*(2007), analisando idosos, encontraram associação em U invertido entre PN e níveis de cortisol durante episódio de estresse psicossocial, com os indivíduos de baixo peso ao nascer apresentando os menores níveis de cortisol.

## **2.9 Alterações associadas ao eixo HHA**

### **2.9.1 Deficit cognitivo**

Crianças com RCIU apresentam disfunção do lobo frontal, pior desempenho psicológico e intelectual, déficit de memória e dificuldades de linguagem quando comparadas às de peso adequado para a idade gestacional (Van Wassenaer,2005; Geva *et al*,2006.). Embora o déficit cognitivo dessas indivíduos seja multifatorial (Yang *et al*,2008) alguns estudos mostram alterações como redução de volume da córtex cinzenta na ressonância nuclear magnética como consequência da RCIU; o hipocampo parece ser especialmente sensível aos efeitos da insuficiência placentária (Van Wassenaer,2005).

### **2.9.2 Osteoporose:**

Embora cerca de 60% do pico de massa óssea seja adquirida durante a puberdade, existem evidências de que uma proporção substancial do pico de massa óssea é determinada em parte pelo crescimento fetal. Estudos epidemiológicos demonstram associação entre PN e massa óssea do adulto (McMillen & Robinson,2005;Kajantie, 2008; Victora *et al*,2008),com consequente associação direta entre baixo peso ao nascer e osteoporose (Cooper *et al*,2008; Kajantie, 2008; Victora *et al*,2008). Victora *et al*.(2008) analisando cinco coortes prospectivas de países em desenvolvimento (Brasil, Guatemala, Índia, Filipinas e África do Sul), encontraram correlação positiva entre PN e densidade mineral óssea no adulto, sugerindo que o crescimento fetal tem importante influência na massa óssea do adulto.

### **2.9.3 Depressão**

Estudos de coorte realizados em países desenvolvidos demonstraram associação entre baixo peso ao nascer e depressão (Kajantie, 2008; Victora *et al.*,2008), entretanto a associação parece ser confinada à indivíduos com PN < 2500g (Kajantie, 2008). São escassos na literatura estudos realizados em países em desenvolvimento (Victora *et al.*,2008). Anselmi *et al.*(2008) estudando na coorte de Pelotas, transtornos mentais comuns (TMC), grupo de desordens caracterizado por queixas somáticas que afetam as atividades de vida diária, sintomas depressivos não-psicóticos e ansiedade, encontraram associação entre baixo PN e TMC que desapareceu após ajustamento, sugerindo que a associação seja devido à baixa condição socioeconômica dos indivíduos de baixo PN. Estudo na coorte de Helsinki mostrou associação entre menor idade gestacional e aumento dos sintomas depressivos, não esclarecendo se esta se deve à menor idade gestacional ou a RCIU (Kajantie, 2008). Räikkönen *et al.*(2008) conseguiram demonstrar que a associação com depressão devia-se a RCIU e não ao PN.

### **2.10 Peso ao Nascer e Desenvolvimento puberal**

A idade da menarca é influenciada por fatores como IMC, status socioeconômico, atividade física, nutrição, genética e alguns estudos mostram que o crescimento intra-uterino também pode influenciar o desenvolvimento puberal em meninas (Cooper *et al.*1996; Adair, 2001; Tam *et al.*,2006). Embora os resultados da literatura não sejam conclusivos, estudo realizado por Cooper *et al.*(1996) em meninas inglesas, demonstrou que aquelas com menor PN apresentavam menarca mais precoce, evidenciando também

o efeito inverso do crescimento pós-natal, pois as meninas com maior peso aos sete anos também apresentavam menarca mais precoce. Essa potencialização da influência do crescimento intra-uterino pelo crescimento pós-natal também foi observada em garotas filipinas por Adair (2001) e por Tam *et al.*(2006) em meninas australianas.

Meninas com puberdade precoce apresentam maior risco de desenvolver a Síndrome do Ovário Policístico (SOP), especialmente se apresentarem baixo PN (Ibáñez *et al.*,2001). Nestas meninas com baixo PN, a SOP pode apresentar-se com redução do tamanho dos ovários e não com o aspecto cístico característico (Ibáñez *et al.*,2007).

O mecanismo da associação de PN e SOP é desconhecido, porém especula-se que exista relação com hiperinsulinismo no período fetal; existe associação entre hiperinsulinemia perinatal devido à síndrome de Donohue e rápido desenvolvimento de ovário policístico (Ibáñez *et al.*,2007) .

Godfrey & Barker (2000) descrevem duas formas de SOP que podem ter diferentes origens na vida fetal. As mulheres com ovário policístico com peso normal ou abaixo do normal, provavelmente nasceram pós-termo; o que pode ter resultado em alteração permanente do controle hipotalâmico do hormônio luteinizante (LH). Mulheres obesas, com hirsutismo, ovário policístico e secreção ovariana aumentada de andrógeno provavelmente apresentaram maior PN e tiveram mães com maior IMC durante a gestação.

As alterações metabólicas decorrentes da SOP só tornam-se detectáveis após a puberdade (Ibáñez *et al.*,2001).

## **2.11 Peso ao Nascer e Curva de mortalidade**

Existe associação positiva entre PN e mortalidade por câncer e associação em U entre PN e mortalidade geral no adulto, com o grupo de menor peso apresentando, porém risco maior que o grupo de maior peso; estas associações não apresentam diferenças entre os sexos. Durante a infância, a curva de mortalidade mostra forte associação em forma de J invertido (Baker *et al.*,2008), pois o baixo PN é importante preditor de mortalidade infantil, fato confirmado por Horta *et al.*(2008) na coorte de Pelotas, onde as principais causas de óbito infantil foram as afecções originadas no período neonatal (42,8%). Horta, entretanto, só encontrou associação entre baixo PN e mortalidade na primeira infância, fato provavelmente explicado pela idade máxima nesta coorte ser de apenas 24 anos, quando as DCV ainda não são causa importante de mortalidade, ao contrário de algumas coortes européias em que os indivíduos foram seguidos até a oitava década de vida. Esse dado chama atenção para a importância da assistência perinatal na redução da mortalidade no nosso meio.

A prematuridade, baixo nível socioeconômico e menor escolaridade materna estão associados ao baixo PN, sendo difícil excluir os efeitos destas variáveis na associação do PN com mortalidade (Baker *et al.*,2008).

### **III. OBJETIVOS**

## OBJETIVOS

### GERAL

- Verificar se existe associação entre peso ao nascer e fatores de risco cardiovascular na adolescência.

### SECUNDÁRIO

- Verificar se existe de associação entre peso ao nascer e síndrome metabólica na adolescência.

## **IV. JUSTIFICATIVA**

Exposição a déficit nutricional durante o período fetal pode ser um fator predisponente para obesidade, resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), DM2, síndrome metabólica (SM), e futuro desenvolvimento de DAC e AVC (Barker,1995; Davies *et al.*, 2006; Prentice & Moore, 2005; Gluckman *et al.*, 2008). O nosso país passa por uma fase de transição nutricional, com redução da prevalência de desnutrição, embora de forma mais lenta na região nordeste, e taxas crescentes de sobrepeso e obesidade (Batista Filho & Rissin, 2003; Barros *et al.*,2008). Estudos realizados com crianças soteropolitanas mostram prevalência de sobrepeso/obesidade entre 25 e 27,9%, e 31,6% de IMC  $\leq$  P10 (para idade, sexo) demonstrando a gravidade do problema na nossa população (Guimarães & Guimarães, 2005; Sousa *et al.*, 2007).

Ao mesmo tempo, a incidência de baixo peso ao nascer apresentou discreto aumento, entre 1995 e 2005, sendo maior em Salvador em relação ao restante do país, com prevalência de macrossômicos inalterada (quadro I). Nesta capital, em 2005, a proporção de RCIU entre RNs de baixo peso foi de 73,4% em uma maternidade pública e 38,1% na particular (Moreira *et al.*, 2007.), demonstrando a importância da RCIU em todas as classes socioeconômicas. Por outro lado, a mortalidade por DM2 e doença isquêmica cardíaca apresentou aumento no Brasil e de forma mais acentuada na Bahia. Quanto à mortalidade por doenças cerebrovasculares, apesar da redução da taxa nacional, houve leve aumento da taxa baiana (quadro II).

**Quadro I: Natalidade de acordo com o peso ao nascer.**

	NATIVIVO		PN $\leq$ 2500g n(%)		PN $\geq$ 4000g n(%)	
	1995	2005	1995	2005	1995	2005
<b>Brasil</b>	2.824.729	3.035.094	220.122 (7,79%)	245.171 (8,1%)	164.220 (5,81%)	160.155 (5,3%)
<b>Nordeste</b>	732.094	925.577	49.992 (6,83%)	68.357 (7,39%)	16.795 (2,29%)	60.169 (6,5%)
<b>Bahia</b>	163.494	232.844	12.299 (7,52%)	17.947 (7,7%)	9.993 (6,11%)	13.687 (5,9%)
<b>Salvador</b>	47.823	51.343	4.590 (9,60%)	5.652 (11,0%)	2.165 (4,53%)	2.292 (4,5%)

Fonte: Datasus. Indicadores básicos de saúde. Acessado em 20 de novembro de 2008.

**Quadro II: Taxa de mortalidade específica por 100.000 habitantes**

	<b>Diabetes Mellitus</b>		<b>Doenças Ap. Circulatório</b>		<b>D. Isquêmica cardíaca</b>		<b>D. Cerebrovasculares</b>	
	1995	2005	1995	2005	1995	2005	1995	2005
<b>Brasil</b>	15,42	21,89	156,97	154,15	44,86	46,12	52,39	48,87
<b>Bahia</b>	10,75	18,93	95,92	99,57	18,75	23,40	33,60	34,90

**Fonte: Datasus.** Acessado em 20 de novembro de 2008.

Estes dados ressaltam a importância do peso ao nascer e sua provável relação com as doenças cardiometabólicas. Existem poucos trabalhos realizados no Brasil, analisando a influência do peso ao nascer como preditor de doenças crônicas, (Monteiro *et al.*, 2003; Tomé *et al.*, 2007; Menezes *et al.*, 2007; Nazmi *et al.*, 2007; Araújo *et al.*, 2008) nenhum deles realizado na população nordestina. Devido a diferenças étnicas, sócio-econômicas e ambientais não é aconselhável transpor resultados de estudos realizados em outras regiões. O presente estudo analisou a associação entre crescimento intra-uterino e agregação de fatores de risco cardiovasculares na adolescência. Estes resultados podem ajudar no desenvolvimento de estratégias de prevenção primordial, reduzindo assim custos do sistema de saúde e gerando melhor qualidade de vida, sobretudo nas regiões norte e nordeste do país, onde os dados permanecem escassos.

## **V. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS**

## CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

### **Desenho do estudo**

Estudo de corte transversal com grupos de comparação baseados no PN.

### **População-alvo:**

Indivíduos na faixa etária de 11 à 18 anos.

### **População acessível:**

Quatrocentos e setenta adolescentes do banco de dados do estudo “Associação entre *status* do peso, resistência à insulina e agregação de fatores de risco cardiovascular em adolescentes de Salvador-Ba” (Guimarães, 2007).

### **Seleção do material:**

Na amostra inicial foram incluídos estudantes de escolas públicas (334 estudantes) e privadas (136 estudantes) com IMC > p50. Foram selecionadas, por conveniência do número de estudantes e acesso para o estudo, três escolas particulares e quatro escolas públicas, numa região de classe média de Salvador. A escolha das escolas obedeceu aos seguintes critérios: aceitação da direção para a realização do projeto, localização urbana de fácil acesso e existência de possibilidades físicas para a determinação das variáveis propostas. Da amostra inicial, 139 adolescentes não dispunham de informação sobre peso ao nascer e 81 não foram localizados, ficando a amostra final do presente estudo em 250 adolescentes, selecionados de acordo com o peso de nascimento informado pelos pais, tendo como base no cartão de vacinação, e/ou declaração de nascido vivo (DNV) e/ou certificado de nascimento.

**Critérios de inclusão:**

1. Adolescentes na faixa etária de 11 à 18 anos.
2. Peso de nascimento informado por um dos pais com base no registro no cartão de vacinação, e/ou DNV, e/ou certificado de nascimento e/ou álbum familiar.

**Critérios de exclusão:**

1. Recusa em informar o peso ao nascer.
2. Impossibilidade de localização dos adolescentes.

**Variável preditora:**

Peso ao nascer.

**Variáveis dependentes:**

1. IMC.
2. Pressão arterial sistólica.
3. Pressão arterial diastólica.
4. Circunferência abdominal.
5. Colesterol total.
6. Colesterol LDL.
7. Colesterol HDL.
8. Colesterol não HDL.
9. Triglicérides.
10. Insulina sérica de jejum.
11. HOMA-RI.
12. Glicemia de jejum.

## **- Avaliação clínico laboratorial**

A avaliação clínica e a coleta de sangue foram realizadas no posto de enfermagem da própria escola. Após identificação em ficha individual, o adolescente era encaminhado para realizar a medição da altura, peso e circunferência abdominal. As medidas foram realizadas por médico, com o auxílio de estudantes de medicina previamente treinados quanto à confiabilidade das aferições antropométricas em estudo piloto. O peso foi medido em balança digital marca Techline® modelo Tec 30, com capacidade de 0-136kg e precisão de 0,1kg. A altura foi medida em estadiômetro da marca Leicester®, fixado à parede, com capacidade de 02 metros e precisão de 0,1cm, e a circunferência abdominal com fita métrica inelástica, em centímetros.

### **Medidas:**

#### **1) Peso:**

- a) Removidos casaco, objetos e sapatos.
- b) Calibrado o zero.
- c) Posicionado o adolescente no centro da plataforma, com os dois pés.
- d) Feita a leitura em quilogramas, com aproximação de 100g, de acordo com a escala.

#### **2) Altura:**

- a) Removidos sapatos e acessórios de cabelo que pudessem interferir na medida feita em centímetros.

b) Mantido posição ereta, com as mãos ao lado do corpo e joelhos e calcanhares juntos, tocando a base vertical.

### **3) IMC**

a) O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela fórmula de Quetelet: quociente do peso pelo quadrado da altura ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

### **4) Medida da circunferência abdominal:**

- a) Posicionado ereto.
- b) Medida no final da expiração normal.
- c) Na metade da linha entre a porção inferior da última costela e a crista ilíaca (Grundy, 2004).
- d) Considerada para análise a média aritmética de duas medidas.

### **5) Medida da pressão arterial (PA):**

Foi realizada por médico, após 5 minutos de repouso, na posição sentada. Foram utilizados manguitos nos tamanhos 9,5, 12 e 14 cm de largura e 36 e 53cm de extensão, a depender do comprimento e circunferência do braço. A largura do manguito ocupava 40% do comprimento do braço, medida no ponto médio entre o cotovelo e o acrômio, e o comprimento, 80 a 100% desta medida. O manômetro utilizado foi de coluna de mercúrio, marca Missouri<sup>®</sup>. A medida da pressão arterial foi realizada com a campânula do estetoscópio colocada 02 cm acima da fossa cubital direita, sobre o pulso braquial, identificado por palpação digital, com o membro apoiado à altura do coração.

A pressão arterial sistólica (PAS) correspondeu à fase I de Koroktoff (aparecimento dos sons) e a pressão arterial diastólica (PAD) à fase V (desaparecimento dos sons); o valor final da PA representou a média de três medidas consecutivas, com intervalos de 60 segundos (NIH, 2004).

### **Determinações bioquímicas:**

Coleta de sangue realizada por pessoal técnico, na própria escola. Cerca de 15 ml de sangue foram colhidos por punção venosa, após jejum mínimo de 12 horas, em frascos secos e encaminhados para o Laboratório Diagnóstico Medicina Laboratorial. Após centrifugação, era feita a dosagem de glicemia e o soro armazenado em freezer, a  $-80^{\circ}\text{C}$ , para posterior dosagem de insulina sérica, colesterol total (CT), HDL colesterol (HDL-C) e triglicérides (TG).

A glicemia foi dosada pelo método enzimático colorimétrico.

A insulina de jejum foi medida pelo método de eletroquimioluminescência automatizada (ECLIA), utilizando o kit de insulina: *Elecsys, Cat.No. 12017547* da Roche<sup>®</sup> e o equipamento E 170-Modular-Roche<sup>®</sup>. O teste do tipo sanduíche, tem como princípio utilizar dois anticorpos monoclonais (anticorpo monoclonal biotilado específico da insulina e um anticorpo monoclonal específico da insulina marcado com complexo de rutênio), anti-insulina humana, não havendo reação cruzada com a pró-insulina e com seu principal metabólito, a des-31,32-pró-insulina humana, o que constitui interferente importante na utilização do HOMA no diagnóstico de RI. De acordo com o fabricante, o *Elecsys* guarda excelente correlação com o teste enzimático específico para insulina humana ( $r=0,958$ ). Ainda conforme dados do fabricante, a sensibilidade analítica é de  $0,20\mu\text{U/mL}$ , especificidade de 100%, variação intraensaio de 1,9% e variação interensaio de 2,6%.

As dosagens do CT, HDL-C e TG foram feitas por métodos enzimáticos, num laboratório de referência. O LDL-c foi calculado pela fórmula de Friedwald:  $LDL-c = [(CT - HDL-C) - TG/5]$ , com  $TG < 400\text{mg/dl}$ . O colesterol não-HDL foi calculado pela fórmula:  $\text{Colesterol não-HDL} = CT - HDL-C$ .

### **Peso de Nascimento**

Foi obtido junto à família, por entrevista telefônica, com base no cartão de vacinação, e/ou certificado de nascimento e/ou DNV. Todos esses são documentos oficiais, preenchidos na maternidade no dia do nascimento.

Como controle de qualidade da informação sobre o peso ao nascer, 20% das entrevistas foram randomizadas através de sorteio, e refeitas após um período de 4 à 6 meses da primeira entrevista. A correlação das informações de peso ao nascer foi de 1,0 entre as duas entrevistas.

A validade do peso ao nascer relatado pelos pais já havia sido previamente confirmada (Gofin *et al.*, 2000; Walton *et al.*, 2000; O'Sullivan *et al.*, 2000)

O peso ao nascer foi classificado da seguinte forma (WHO, 2005 b):

Baixo peso ao nascer = peso de nascimento  $\leq 2500\text{g}$ .

Peso ao nascer normal = peso de nascimento  $> 2500\text{g}$  e  $< 4000\text{g}$

Alto peso ao nascer = peso de nascimento  $\geq 4000\text{g}$ .

### **Cálculos:**

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado de acordo com a fórmula de Quetelet: quociente do peso pelo quadrado de altura (kg/m<sup>2</sup>).

O LDL-C foi calculado pela fórmula de Friedwald:  $LDL-C = [(CT-HDL-C) - TG/5]$ , com  $TG < 400$  mg/dL. (Friedwald *et al.*, 1972).

O colesterol não-HDL foi calculado pela fórmula:  $Colesterol\ não-HDL = CT - HDL-C$ .

Razão TG/HDL-C.

### **Valores de referência:**

#### **IMC**

Peso Normal Alto foi definido como valores de IMC  $\geq$  percentil 50 e  $<$  percentil 85, Sobrepeso por valores do IMC  $\geq$  percentil 85 e  $<$  percentil 95 e obesidade por valores do IMC  $\geq$  percentil 95, para idade e sexo, de acordo com o CDC e o NIH (Kuczmarzyk *et al.*, 2002).

#### **IMC Z score:**

O IMC foi transformado em escore Z através do programa Epiinfo 3.5.1®. Foi definido IMC Z escore normal  $\leq 1,0$ , sobrepeso IMC Z escore  $> 1,0$  e  $< 2,0$  e obeso IMC Z escore  $\geq 2,0$  (Farias *et al.*, 2009).

#### **Circunferência Abdominal:**

Para a medida da circunferência abdominal foram adotados os valores de referência que consideram circunferência abdominal normal abaixo ou igual ao percentil

75 e circunferência abdominal aumentada acima do percentil 75, de acordo com a idade e sexo, como proposto por Fernandez *et al.*, 2004 e Ferranti *et al.*, 2004.

### **Pressão Arterial:**

Para a PA, foram adotados os valores de referência do *National High Blood Education Program* (NIH, 2004), com pressão arterial normal abaixo do percentil 90, normal alta entre os percentís 90 e 95, para a PAS ou a PAD ou  $PA \geq 120/80$  mmHg, e elevada acima do percentil 95, levando em conta idade, sexo e altura.

### **Perfil Lipídico:**

Quanto ao perfil lipídico, os valores laboratoriais de referência são os recomendados pela *American Heart Association* (Williams *et al.*, 2002), I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência (SBC, 2005) e o ATPIII modificado por Ferranti *et al.*(2004), para a faixa etária de 2 a 19 anos:

- CT desejável  $< 170$  mg/dl, limítrofe  $\geq 170$  a  $< 200$ mg/dl e elevado  $\geq 200$ mg/dl.
- LDL-C desejável  $< 110$ mg/dl, limítrofe  $\geq 110$ mg/dl e  $< 130$ mg/dl e elevado  $\geq 130$ mg/dl.
- HDL-C desejável  $\geq 50$ mg/dL ( $\geq 45$ mg/dL para meninos entre 15-19 anos).
- Triglicérides desejável:  $< 100$ mg/dl e elevado  $\geq 100$ mg/dl .
- Relação TG/HDL-C desejável:  $< 3,0$  (HANNON, 2006)

**Glicemia:**

Valores de referência de acordo com a *American Diabetes Association* (ADA, 2004) e endossados pela *Sociedade Brasileira de Diabetes*, com glicemia de jejum normal < 100mg/dl, intolerância à glicose  $\geq 100$  e < 126mg/dl e diabetes melito  $\geq 126$ mg/dL.

**Insulina:**

Valores de referência para a insulina plasmática como preconizado por Reaven *et al.* (1988), em que insulina sérica: normal < 15  $\mu$ U/L, limítrofe  $\geq 15$  e < 20  $\mu$ U/L e elevada  $\geq 20$   $\mu$ U/L.

**HOMA-RI:**

Para o diagnóstico da resistência à insulina foi utilizado o modelo homeostático

$HOMA\ RI = [insulina\ de\ jejum\ (\mu U/mL) \times glicemia\ (mmol/L)/22,5]$ . O ponto de corte utilizado para o diagnóstico de resistência à insulina foi o preconizado por (Keskin *et al.*, 2005),  $HOMA\ RI > 3,16$ .

**Síndrome Metabólica:**

O Diagnóstico de Síndrome Metabólica foi feito segundo os critérios propostos por Ferranti *et al.* em 2004, com base no ATPIII, com o ponto de corte da glicemia de jejum reduzido de 110 mg/dL para 100mg/dL, como proposto por Grundy em 2005. Para o diagnóstico da Síndrome Metabólica é necessária a satisfação de, pelo menos, três dos cinco critérios: triglicérides  $\geq 100$ mg/dL; HDL-C <50mg/dL (<45mg/dL para meninos 15 - 19 anos), glicemia de jejum  $\geq 100$ mg/dL, circunferência abdominal > percentil 75 para idade e sexo e pressão arterial > percentil 90 para idade, sexo e altura.

## 11. ANÁLISE ESTATÍSTICA:

### **Hipóteses:**

#### **Hipótese nula:**

Não há associação entre peso ao nascer e agregação de fatores de risco cardiovascular na adolescência.

#### **Hipótese alternativa:**

Existe associação entre peso ao nascer e agregação de fatores de risco cardiovascular na adolescência.

### **Análise estatística:**

Foi utilizado o programa estatístico SPSS for Windows® V.13.0 para tabulação e análise dos dados.

As variáveis quantitativas foram expressas sob a forma de média  $\pm$  desvio-padrão e acrescidas da mediana e amplitude interquartil no caso de distribuição assimétrica.

Para classificar uma variável como normal foram utilizados os seguintes parâmetros: média, mediana, moda, desvio-padrão, simetria e curtose, histograma, Q-Q plots e teste de Kolmogorov-Smirnof para normalidade.

As variáveis qualitativas foram expressas sob a forma de frequência relativa percentual.

Para comparação de duas médias foi utilizado o teste t de Student para amostras independentes ou Mann-Whitney conforme a distribuição da variável.

Para comparação de três ou mais médias foi utilizada a análise de variância de uma via –ANOVA ou Kruskal-Wallis tendo como pós-teste Bonferroni ou Mann-Whitney dois a dois, respectivamente.

As correlações foram analisadas através do teste de correlação de Pearson, para as variáveis de distribuição normal.

O teste do Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher foi utilizado para comparação de proporções e para análise bivariada de associação entre categoria do peso de nascimento e as variáveis de risco: IMC, CA, PAS, PAD, perfil lipídico, glicemia de jejum, insulina sérica e HOMA-RI.

Todos os testes são bicaudais e só foram aplicados após verificação das premissas para sua utilização. Foram considerados estatisticamente significantes valores de  $p < 0,05$ .

O peso de nascimento foi coletado e verificou-se a associação com as variáveis de desfecho relacionadas ao risco cardiovascular na adolescência: IMC, pressão arterial, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, colesterol não HDL, triglicérides, insulina, glicemia e resistência à insulina.

Construiu-se um modelo de análise multivariada, utilizando a regressão logística múltipla, para determinar o impacto independente de cada variável comumente associada à risco cardiovascular tais como PAS > P90, obesidade, SM e CA > P75. Adotou-se valores de  $p < 0,1$  para análises univariadas e  $p < 0,05$  para a regressão logística.

A análise consistiu em quatro fases que incluíram a identificação das variáveis que entrariam no modelo, sua construção com as variáveis pré-selecionadas, a identificação de interações existentes entre as variáveis escolhidas e o modelo final

contemplando variáveis e interações. Na fase final, determinou-se os *odds ratios* (OR) e seus intervalos de confiança (IC) de 95%.

### **Técnica de amostragem e cálculo amostral:**

O cálculo amostral foi feito no programa Regpower®, com base no desvio padrão das variáveis de desfecho encontrada em estudo piloto de 40 pacientes. Cálculo realizado com:  $\alpha$  bidirecional = 0,05 e  $\beta$  = 0,10.

Para uma correlação bivariada de Pearson bidirecional, suficiente para detecção de  $r=0,2$ . Foi encontrado  $N= 209$ .

Ao final do estudo realizamos cálculo do poder da amostra ( $N = 250$ ), utilizando o programa Regpower® e encontramos para:  $\alpha$  bidirecional = 0.05

$$\beta = 0,20$$

$$r = 0,16$$

### **Considerações éticas**

O projeto do estudo seguiu as normas do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP, resolução 196/1996), foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira-UFBA registro: 100/2004 (anexo 1) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências parecer nº 65/2006 (anexo 2).

## **VI. RESULTADOS**

## Resultados

As principais características demográficas, antropométricas e clínicas da amostra final de 250 adolescentes, distribuídos em grupos segundo o sexo, estão ilustradas na tabela 1. A amostra total mostrou idade média de  $13,7 \pm 2,0$  anos e predominância significativa do sexo feminino (61,2% vs 38,8%;  $p < 0,001$ ). As mulheres apresentaram idade significativamente mais elevada ( $p = 0,026$ ) e os homens maior peso ao nascer ( $p = 0,046$ ), IMC Z escore ( $p < 0,001$ ), CA ( $p = 0,010$ ) e PAS ( $P = 0,002$ ). A distribuição de cor da pele foi similar entre os sexos com 53,6% de não brancos.

Tabela 1: Características demográficas, antropométricas e da pressão arterial de uma amostra de adolescentes, segundo o sexo.

Variáveis N(%)	Total 250 (100)	Masculino 97 (38,8)	Feminino 153 (61,2)*
<b>Idade (média ± dp)</b>	13,7 ± 2,0	13,4 ± 2,0	14,0 ± 2,1†
<b>Peso de nascimento</b>			
(média± dp)	3292,3 ± 623,8	3388,4 ± 569,4	3231,3 ± 650,4‡
<b>Z escore</b>	00,0	-0,0036 ± 1,29	-0,1031 ± 1,38
<b>Baixo</b>	20 (8,0)	5 (5,2)	15 (9,8)
<b>Normal</b>	202 (80,8)	80 (82,5)	122 (79,7)
<b>Alto</b>	28 (11,2)	12 (12,4)	16 (10,5)
<b>Cor da pele</b>			
<b>Branco</b>	116 (46,4)	45 (46,4)	71 (46,4)
<b>Não branco</b>	134 (53,6)	52 (53,6)	82 (53,6)
<b>Escola</b>			
<b>Pública</b>	150 (60)	52 (53,6)	98 (64,1)
<b>Particular</b>	100 (40)	45 (46,4)	55 (35,9)
<b>Dados antropométricos e pressão arterial</b>			
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,0 ± 3,7	24,4±4,0	23,8±3,4
<b>IMC Z escore</b>	1,98 ±1,04	2,29 ±1,18	1,78 ± 0,89§
<b>CA (cm)</b>	79,2±9,6	81,1±10,6	78,0±8,7 //
<b>PAS (mmHg)</b>	109,5±12,0	112,5±12,8	107,5±11,1 #
<b>PAD (mmHg)</b>	68,7±9,3	69,2±9,3	68,3 ± 9,3

Dados: (N [%]). Abreviaturas: IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. Estatística: Masculino versus Feminino; \*p=0,001; †p=0,026, ‡ p=0,046; §p<0,001; //p=0,010; # p=0,002.

As principais características demográficas, antropométricas e clínicas da amostra final de 250 adolescentes, distribuídos em grupos segundo o *status* de peso ao nascer, estão ilustradas na tabela 2. Assim, a amostra ficou distribuída em 20 (8,0%) adolescentes com baixo peso, 202 (80,8%) com peso normal e 28 (11,2%) com alto peso ao nascer. Não houve diferença significativa de idade entre estes grupos, mas houve predominância feminina significativa no grupo de peso normal (60,4% vs 39,6%,  $p=0,006$ ). No grupo com alto peso, as médias do IMC, CA e PA sistólica e diastólica foram significativamente mais elevadas em relação ao grupo de peso normal, mas não diferiram dos com baixo peso: IMC ( $26,0 \text{ Kg/m}^2 \pm 4,0$  vs  $24,6 \text{ Kg/m}^2 \pm 4,0$ ,  $p=0,002$ ), CA ( $83,3\text{cm} \pm 10,1$  vs  $78,5\text{cm} \pm 9,4$ ;  $p=0,013$ ), PA sistólica ( $113,5 \text{ mmHg} \pm 12,3$  vs  $108,6 \text{ mmHg} \pm 12,0$ ;  $p=0,047$ ) e PA diastólica ( $72,5 \text{ mmHg} \pm 10,8$  vs  $68,1 \text{ mmHg} \pm 9,0$ ;  $p=0,017$ ), respectivamente. A média de IMC Z score mostrou diferença significativa entre os grupos ( $p=0,013$ ), sendo significativamente mais elevada no alto PN, em comparação com o PN normal ( $2,52$  vs  $1,90$ ;  $p=0,009$ ).

Os indivíduos de escolas públicas apresentaram maior prevalência de baixo e alto PN em relação aos de escolas privadas (10,7% vs 4,0% e 13,3% vs 8,0% respectivamente), embora sem significância.

**Tabela 2:** Características demográficas, antropométricas e da pressão arterial de uma amostra de adolescentes, segundo o peso de nascimento.

Variáveis	Total	Baixo Peso	Peso Normal	Alto Peso
		≤2500g	> 2500g e < 4000g	≥ 4000g
N(%)	250	20 (8,0)	202 (80,8)	28 (11,2)
Idade, média± dp	13,7±2,0	14,3±2,1	13,7±2,1	13,7±1,9
Peso Nasc, média± dp	3292,3±623,8	2027,0±481,4	3271,1±358,9	4348,8±346,0
<b>Gênero, n(%)</b>				
Masculino	97 (38,8)	5(25,0)	80 (39,6)	12 (42,9)
Feminino	153 (61,2)*	15(75,0)	122 (60,4) *	16 (57,1)
<b>Cor da pele, n(%)</b>				
Branco	116(46,4)	8(40,0)	99(49,0)	9(32,1)
Não branco	134(53,6)	12(60,0)	103(51,0)	19(67,9)
<b>Escola,n(%)</b>				
Pública	150(60)†	16(10,7)	114(76,0)	20(13,3)
Particular	100(40)	4(4,0)	88(88,0)	8(8,0)
<b>Dados Antropométricos e Pressão Arterial ( média±dp)</b>				
IMC (Kg/ M <sup>2</sup> )	24,0±3,7	24,4±3,4	24,6±4,0	26,0±4,0 ‡
CA (cm)	79,2±9,6	80,3±9,2	78,5±9,4	83,3±10,1¶
PAS (mmHg)	109,5±12,0	112,0±11,1	108,6±12,0	113,5±12,3#
PAD (mmHg)	68,7±9,3	69,4±9,3	68,1±9,0	72,5±10,8**
IMC Z score	1,98±1,04	1,97±1,01	1,90±1,01	2,52±1,04††

Abreviaturas: IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; PAS : pressão arterial sistólica; PAD : pressão arterial diastólica . Estatística: \*Masculino versus Feminino: Total,  $p < 0,001$ , Peso Normal,  $p < 0,006$ ; †Pública versus Privada: Total,  $p = 0,003$ ; Dados Clínicos(Alto Peso versus Peso Normal) : ‡  $p = 0,002$ ; ¶  $p = 0,013$  ; # $p = 0,047$ ; \*\*  $p = 0,017$ ; †† $p = 0,009$ .

A Tabela 3 ilustra as médias das frações lipídicas, glicemia, insulina e HOMA-RI, as quais não diferiram significativamente em função do peso ao nascer. Apesar disto, vale a pena assinalar dois aspectos: 1) as médias decrescentes do HDL-C ( $52,4 \pm 14,4$ mg/dL,  $49,2 \pm 11,9$ mg/dL e  $47,2 \pm 8,3$ mg/dL) do baixo para o alto peso, respectivamente, e os valores médios do colesterol total ( $167,5 \pm 24,4$ ,  $162,4 \pm 30,1$  e  $167,2 \pm 36,7$ ), mostrando uma distribuição segundo uma curva em U e os valores da insulina sérica ( $8,8 \pm 6,1$ ;  $8,1 \pm 5,7$ ;  $9,7 \pm 9,3$ ) e HOMA-RI ( $1,8 \pm 1,0$ ;  $1,7 \pm 1,2$ ;  $2,1 \pm 2,2$ ) distribuindo-se segundo um J.

Tabela 3: Características laboratoriais, segundo o peso de nascimento.

Variáveis	Total	Baixo Peso	Peso Normal	Alto Peso
		$\leq 2500$ g	$>2500$ g e $<4000$ g	$\geq 4000$ g.
N (%)	250(100)	20 (8,0)*	202 (80,8)*	28 (11,2)*
Média $\pm$ DP(mg/dL)				
<b>Colesterol Total</b>	$163,4 \pm 30,5$	$167,5 \pm 24,4$	$162,4 \pm 30,1$	$167,2 \pm 36,7$
<b>HDL-C</b>	$49,2 \pm 11,8$	$52,4 \pm 14,4$	$49,2 \pm 11,9$	$47,2 \pm 8,3$
<b>LDL-C</b>	$96,8 \pm 26,7$	$96,4 \pm 25,7$	$96,0 \pm 25,9$	$102,0 \pm 33,0$
<b>Triglicérides</b>	$89,5 \pm 55,5$	$93,7 \pm 41,0$	$89,1 \pm 59,1$	$89,8 \pm 35,4$
<b>CNHDL</b>	$109,2 \pm 28,1$	$108,8 \pm 27,0$	$108,4 \pm 27,2$	$114,7 \pm 34,6$
<b>TG/HDL</b>	$1,97 \pm 1,31$	$2,01 \pm 1,27$	$1,96 \pm 1,37$	$1,98 \pm 0,85$
<b>Glicemia</b>	$86,4 \pm 7,15$	$86,05 \pm 7,35$	$86,42 \pm 7,01$	$86,50 \pm 8,26$
<b>Insulina(<math>\mu</math>UI/L)</b>	$8,31 \pm 6,10$	$8,82 \pm 4,24$	$8,07 \pm 5,70$	$9,67 \pm 9,27$
<b>HOMA-RI</b>	$1,73 \pm 1,32$	$1,81 \pm 0,95$	$1,67 \pm 1,19$	$2,09 \pm 2,17$

\* Dados:(N[%]). Abreviaturas: CT:colesterol total, HDL-C: HDL colesterol,; LDL-C: LDL colesterol, TG; triglicérides, CNHDL: colesterol não HDL, HOMA-RI: modelo homeostático para o diagnóstico de resistência à insulina.

A tabela 4 mostra a proporção de variáveis clínicas e metabólicas alteradas segundo o Peso ao Nascer. Os adolescentes de alto peso ao nascer, quando comparados com os de peso normal, apresentaram prevalência significativamente mais elevada de obesidade (42,9% versus 19,3%;  $p=0,005$ ), IMC Z score maior que 2 (64,3% versus 42,1%;  $p=0,027$ ) e PAS e PAD elevadas (>p90 para idade, sexo e altura) (42,9% versus 15,3%;  $p<0,001$ , e 35,7% vs 12,9%,  $p=0,002$ , respectivamente); e quando comparados com os de baixo peso, a PAS mostrou tendência a ser mais elevada (42,9% versus 20,0%,  $P<0,082$ ). Vale, também, destacar, os percentuais crescentes de HDL-C, CNHDL, hiperinsulinemia e HOMA-RI entre o baixo peso, peso normal e alto peso, apesar das diferenças sem significância estatística.

Tabela 4: Percentuais de valores alterados de variáveis clínicas e metabólicas segundo o peso de nascimento.

Variáveis	Total	Baixo Peso ≤2500g	Peso Normal > 2500g e < 4000g	Alto Peso ≥ 4000g
N (%)	250	20 (8,0)*	202 (80,8)*	28 (11,2)*
<b>Dados clínicos</b>				
CA > P75	117 (46,8)	11 (55,0)	89 (44,1)	17 (60,7)
<b>IMC atual*</b>				
Normal-alto	113 (45,2)	9 (45,0)	97 (48,0)	7 (25,0)
Sobrepeso	82 (32,8)	7 (35,0)	66 (32,7)	9 (32,1)
Obeso	55 (22,0)	4 (20,0)	39 (19,3)	12 (42,9) //
IMC Z escore ≥1	197 (78,8)	16 (80,0)	156 (77,2)	25 (89,3)
IMC Z escore ≥2	112 (44,8)	9 (45,0)	85 (42,1)	18 (64,3)‡
<b>Pressão Arterial</b>				
PAS > p90	46 (18,4)	3(15,0)	31 (15,3)	12 (42,9) §‡‡
PAD > p90	40(16,0)	4(20,0)	26(12,9)	10(35,7) #
<b>Perfil Metabólico</b>				
CT > 170mg/dl	96(38,4)	9(45,0)	76(37,6)	11(39,3)
HDL baixo†	135(54,0)	9(45,0)	109(54,0)	17(60,7)
LDL > 110mg/dl	72(28,8)	7(35,0)	57(28,2)	8(28,6)
TG ≥ 100mg/dl	69(27,6)	7(35,0)	51(25,2)	11(39,3)
CnHDL > 160mg/dl	8(3,2)	0(0,0)	6(3,0)	2(7,1)
Glicemia ≥ 100mg/dl	5(2,0)	1(5,0)	2(1,0)	2(7,1)
Insulina > 15μUI/L	26(10,4)	1(5,0)	20(10,0)	5(17,9)
HOMA-RI > 3,16	25(10,0)	1(5,0)	19(9,5)	5(17,9)

\* Dados: (N [%]). \*IMC: Normal alto: ≥p50<p85; Sobrepeso: ≥85<95; Obesidade: ≥p95; †HDL baixo= < 50mg/dl, exceto para meninos de 15 à 19 anos, <45mg/dl. Abreviaturas: IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; PAS:- pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CT: colesterol total; HDL-C: HDL colesterol; LDL-C:LDL colesterol; TG: triglicérides; CnHDL: colesterol não HDL. Estatística:// p=0,005,‡p=0,027; §p<0,001, #p=0,002, ; ‡‡(alto peso versus baixo peso, p=0,082).

A tabela 5 mostra o comportamento dos critérios diagnósticos de síndrome metabólica, propostos por Ferranti (2004) e modificados segundo Grundy (2005), em relação ao peso ao nascer. Todos os cinco critérios são mais prevalentes no grupo com alto peso, porém apenas a PAS elevada apresenta-se significativamente mais freqüente em comparação ao peso normal (42,9% versus 15,3%,  $p=0.001$ ) e com tendência à significância em relação ao grupo com baixo peso (42,9% versus 15,0%,  $p=0,082$ ). Na mesma Tabela observa-se, também, prevalência significativamente elevada da agregação de critérios de SM naqueles com alto peso quando comparados aos de peso normal (46,4% versus 18,3%,  $p=0,002$ ), diferindo significativamente no percentual de agregação de três fatores de risco pelos primeiros, como ilustra o Gráfico 1. Este poder aglutinante daqueles com alto PN fica, também, claramente ilustrado pela comparação da média do número de critérios diagnósticos de SM, em cada grupo de peso:  $1,50 \pm 1,28$  no baixo peso,  $1,40 \pm 1,16$  no peso normal e  $2,11 \pm 1,32$  no alto peso ( $p=0,014$ ) (gráfico 2).

**Tabela 5: Distribuição percentual dos critérios diagnósticos de Síndrome Metabólica segundo o peso ao nascer.**

<b>N=250</b>	<b>Total</b>	<b>Baixo Peso</b>	<b>Peso Normal</b>	<b>Alto Peso</b>
<b>Crítérios</b>	<b>(250[100])*</b>	<b>(20[8])*</b>	<b>(202[80,8])*</b>	<b>(28[11,2])*</b>
PAS > P90	46(18,4)	3 (15)	31 (15,3)	12(42,9)†
CA > P75	117(46,8)	11(55)	89 (44,1)	17 (60,7)
HDL-C < 50 mg/dl	135(54)	9 (45)	109(54,2)	17 (60,7)
TG ≥ 100 mg/dl	69(27,6)	7 (35)	51 (25,4)	11 (39,3)
Glicemia ≥ 100 mg/dl	5(2)	1 (5)	2 (1)	2 (7,1)
<b>Número de critérios de Síndrome Metabólica</b>				
Nenhum critério	61(24,4)	5 (25)	52 (25,7)	4 (14,3)
1 critério	77(30,8)	6(30)	65(32,2)	6(21,4)
2 critérios	58(23,2)	5(25)	48(23,8)	5(17,9)
3 ≥ critérios (SM)**	54(21,6)	4 (20)	37 (18,3)	13 (46,4)§‡
(Sind. Metabólica)				

\*Dados: (N [%]); † p=0,001 ; §p=0,002 (alto peso versus peso normal); ‡p=0,074(alto peso versus baixo peso).

\*\* Diagnóstico de SM segundo os critérios de Ferranti(2004) modificados segundo Grundy(2005).  
Abreviaturas: critérios de peso ao nascer: idênticos às das tabelas anteriores. PAS - pressão arterial sistólica;  
CA – circunferência abdominal

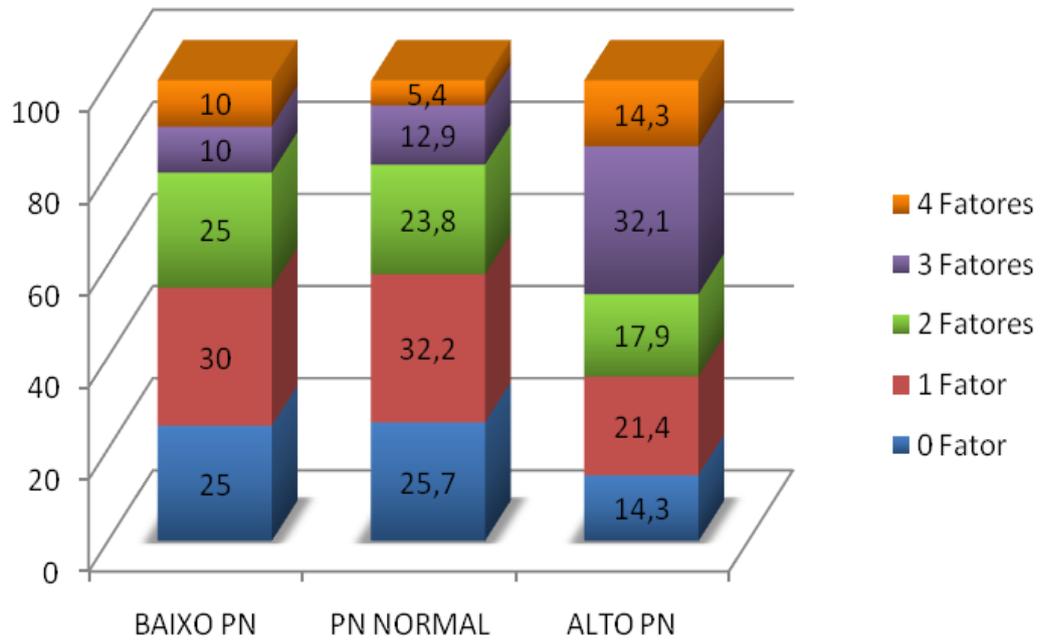


Gráfico 1 : Proporção de número de fatores de risco de Síndrome Metabólica de acordo com o peso ao nascer.

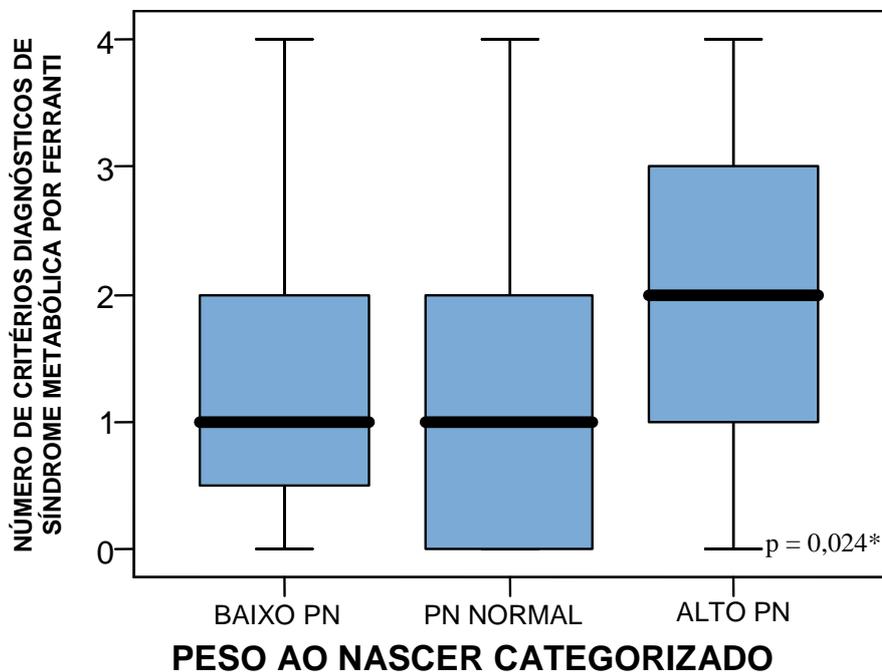


Gráfico 2: Mediana de critérios diagnósticos de Síndrome Metabólica, segundo Ferranti e modificado segundo Grundy, de acordo com o peso ao nascer.\*p = 0,024\* (entre os grupos de peso ao nascer).

Os adolescentes de alto PN apresentaram razão de prevalência (RP) em relação aos de PN normal de: PAD  $\geq$  P 90: 2,99 (IC 95% 1,51-5,95; p=0,001); PAS  $\geq$  P 90: 3,26 (IC 95% 1,67-6,38; p=0,001); IMC  $\geq$  P 95: 2,63 (IC 95% 1,33-5,20; p=0,013); síndrome metabólica: 3,12 (IC 95% 1,59-6,11; p=0,002); CA  $>$  P 75: 1,77 (IC 95% 0,87-3,60; p=0,109).

Em razão da relevância clínica e significância estatística, foram incluídas no modelo de regressão logística multivariada as seguintes variáveis: PAS  $\geq$  P 90, PAD  $\geq$  P 90, IMC  $\geq$  P 95, CA  $>$  P 75 e SM. A regressão logística multivariada indicou que os adolescentes com PAS  $\geq$  P 90 apresentam uma probabilidade de 3,21 (IC 95% 1,3-7,9; p=0,011) de terem sido RNs de alto peso ao nascer. O alto PN mostrou uma tendência para obesidade na adolescência com probabilidade de 2,20 (IC 95% 0,90-5,36; p=0,082).

Como as correlações entre PN e os fatores de risco cardiovascular não são lineares, mas em forma de U ou J invertido, para realização das análises de correlação de Pearson, amostra foi dividida em quartis. Foi agrupado o primeiro e segundo quartil e o terceiro e quarto quartil para análise. O quarto quartil também foi analisado de forma independente, por apresentar maior número de correlações significantes (Tabela 6).

Tabela 6: Correlação entre fatores de risco cardiovascular e quartis de peso ao nascer.

QUARTIS DE PESO AO NASCER (g)	1º quartil + 2º quartil $\leq$ 3299g		3º quartil + 4º quartil $\geq$ 3300g		4º quartil $\geq$ 3657g	
	r	p	r	P	r	p
IMC Z ESCORE	-0,031	0,737	0,287	0,001	0,254	0,046
Nº DE FATORES DE RISCO DE SM	-0,059	0,517	0,206	0,022	0,285	0,025
PAD	-0,231	0,011	0,166	0,067	0,306	0,015
PAS	-0,252	0,005	0,141	0,119	0,247	0,053

Abreviaturas: IMC- índice de massa corporal; SM- síndrome metabólica; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica.

## **VII. DISCUSSÃO**

## Discussão

De acordo com a revisão de literatura, esta é a primeira evidência da associação do efeito do crescimento intra-uterino na agregação de fatores de risco cardiovascular em uma amostra de adolescentes da região norte-nordeste do Brasil.

O presente estudo mostrou que, no grupo de adolescentes com alto peso ao nascer, a chance de PA elevada, obesidade e SM foi duas a três vezes maior do que naqueles com peso ao nascer normal, sugerindo que o excesso de peso fetal pode, por si só, predispor a distúrbios metabólicos na adolescência. Além disto, mostrou o aumento da PAS associado de modo independente ao alto PN, sugerindo que a sua elevação, nesses casos, pode estar influenciada por alguma alteração intra-uterina ou na primeira infância do mecanismo regulatório da pressão arterial (Menezes *et al.*, 2006; Ben-Shlomo *et al.*, 2008)

Não foi possível estabelecer diferença significativa no percentual de anormalidade de algumas variáveis de risco entre adolescentes com baixo PN e PN normal, como referido por outros estudos (Barker, 1995; Erikson *et al.* 2001; Alexander & Ojeda, 2008). Porém, a análise dessas variáveis de risco, mostra que algumas delas se distribuíram, pelos três grupos de PN, segundo uma curva em U, J ou linearmente. Assim, CA, PAD $>$ p90, colesterol total e TG apresentaram percentual de anormalidade distribuído em U ou J, sugerindo a associação entre os extremos do PN e maior propensão a distúrbios metabólicos, a exemplo dos adolescentes com alto PN, neste estudo. Enquanto isto, os

percentuais de HDL-C baixo, insulina sérica e HOMA-RI mostraram valores crescentes entre o baixo e alto peso. Estes dados sugerem, claramente, nesses adolescentes, propensão do alto PN em cursar com distúrbios metabólicos mais intensos, como referendado pela média elevada de critérios de SM nos adolescentes com alto PN, cerca de 1,8 vez maior que nos normais e 1,6 vez nos com baixo PN.

Nesta amostra de adolescentes, um fator concorrente para a baixa frequência dos distúrbios metabólicos relativo ao baixo PN pode estar ligado à maior dificuldade de obter o PN com pais de alunos da escola pública. Este dado só foi obtido em 44,9% deles, provavelmente de famílias de melhor estrutura socioeconômica e, portanto, com menor chance de RCIU (restrição de crescimento intra-uterino). Na população disponível inicial de 470 adolescentes, a relação de alunos de escola pública para privada era cerca de 2,5 vezes maior, caindo para 1,5 após a obtenção do PN. Do ponto de vista demográfico, embora sem significância, predominaram alunos de escolas públicas nos dois extremos da distribuição do peso, sugerindo, assim, uma possível influência do nível socioeconômico.

A validade deste estudo tem como base a comparabilidade dos seus dados demográficos (Tabela1), com a média de idade dos adolescentes não diferindo entre os grupos de peso ao nascer. Estes dados reforçam a representatividade da amostra estudada. A predominância global do gênero feminino (F/M=1,6) é esperada numa seleção por voluntariado, quando freqüentemente ocorre uma participação mais efetiva deste gênero. A distribuição da frequência do grupo racial está de acordo com a estratificação étnico-social da população de Salvador, com predominância de não brancos.

O achado de maior CA em indivíduos de alto PN diverge de grande parte da literatura, que refere relação inversa entre PN e obesidade central (Loos *et al.*,2001; Kuh *et al.*,2002b; Singhal *et al.*,2003). Por sua vez, dados brasileiros também mostram associação positiva entre PN e massa magra no adolescente (Victora *et al.*,2007). É importante destacar que os adolescentes de baixo PN apresentaram prevalência de obesidade de 20,0%, entretanto 55,0% apresentaram CA > P75, o que está de acordo com o descrito na literatura. Os indivíduos de baixo PN tendem a ter menor IMC, porém com maior proporção de gordura abdominal (Singhal *et al.*,2003; McMillen & Robinson, 2005). A alta prevalência de SM no alto PN pode indicar que nesse grupo a massa adiposa predominou sobre a massa magra.

Embora os grupos não mostrem diferenças significantes, vale ressaltar a baixa prevalência de hiperglicemia, no alto PN, explicável pela eficiência da hiperinsulinemia decorrente do aumento da resistência à insulina, mantendo o equilíbrio glicêmico. Parece haver um equilíbrio glicêmico na maioria da população infanto-juvenil, mesmo com obesidade, que pode apresentar nível de insulina elevado com glicemia normal, podendo desenvolver a intolerância à glicose mais tardiamente (Eyzaguirre & Mericq, 2009).

É importante destacar que, a elevada frequência de obesidade central (CA>p75=60,7%), HDL-C baixo e PAS elevada formaram a principal tríade da alta prevalência (46,4%) de SM entre os nascidos com alto peso, cujo poder aglutinante de fatores de risco está bem ilustrado nos gráficos 1 e 2. Vale ressaltar que 85,7% dos adolescentes de alto PN apresentavam no mínimo um critério diagnóstico de SM, demonstrando que alto PN é fator predisponente para a agregação dos fatores de risco cardiovascular. A prevalência de SM do

presente estudo (21,6%) foi mais elevada que a encontrada por Oliveira *et al.* (2008) em amostra de baianos com sobrepeso e obesidade (17,4%). Quando utilizado o IMC Z escore, a prevalência de obesidade (IMC Z escore  $\geq 2,0$ ) aumenta de 20% para 45% entre os indivíduos de baixo PN e de 42,9% para 64,3% no alto PN, Tabela 4. Esta maior prevalência pode ser explicada por tratar-se de indivíduos em fase de crescimento, onde o Z escore corrige as diferenças para sexo e idade. A associação linear positiva entre PN e IMC está de acordo com estudo realizado por Moraes *et al.*, (2009), em crianças e adolescentes mexicanos.

Os resultados do presente estudo estão de acordo com recentes evidências sobre crescimento fetal e risco cardiovascular. Menezes *et al.* (2007), na coorte de Pelotas-RS, demonstraram associação positiva entre peso ao nascer e pressão arterial aos onze anos de idade, faixa etária próxima da média do presente estudo ( $13,7 \pm 2,0$  anos). Foi usado como grupo de comparação o PN normal, a divisão em grupos é importante, pois algumas divergências de resultados na literatura devem-se a inclusão ou não do grupo de alto peso na análise (Falkner *et al.*, 2004; Gamborg *et al.*, 2007). Como constatado nos resultados, o alto PN assim como o baixo PN, agregam fatores de risco cardiovascular (Gamborg *et al.*, 2007).

Portanto, a originalidade do atual estudo reside na amostra de adolescentes nordestinos, região do nosso país que passa por uma fase de transição nutricional e apresenta características étnicas, socioeconômicas e culturais diversas da região sul, fatores estes que poderiam interferir no desenvolvimento de risco cardiovascular.

Não foi encontrada relação inversa entre baixo PN e risco cardiovascular na adolescência, o que está de acordo com estudos realizados com populações contemporâneas, nascidas a partir da segunda metade do século XX, já os estudos que relatam associação inversa foram realizados em populações de países desenvolvidos, nascidas na primeira metade do século XX (Barker & Osmond, 1988; Osmond *et al.*, 1993; Owen *et al.*, 2003). Essa diferença de características entre as populações podem interferir nos resultados. Os indivíduos de baixo PN que sobreviviam ao período neonatal, antes da década de 50 no século passado, muito provavelmente eram RNs a termo que sofreram RCIU. Após a década de 50 e principalmente nas últimas duas décadas, a neonatologia teve grande progresso tecnológico o que permitiu que RNs de baixo PN, porém de peso adequado para a idade gestacional e prematuros sobrevivessem. Portanto, parte dos indivíduos de baixo PN nascidos após a década de cinquenta pode não ter sofrido RCIU o que explica a divergência de achados entre os estudos.

Deve-se lembrar também que os estudos que encontraram associação entre baixo PN e DCV foram realizados em indivíduos adultos, faixa etária em que os fatores de risco para DCV têm maior prevalência. Estudo realizado por Menezes *et al.* (2007) em uma população de adolescentes de Pelotas-RS, como também alguns outros realizados com crianças e adolescentes europeus, não encontraram relação inversa entre PN e PAS. Huxley *et al.* (2002) realizaram uma metanálise que concluiu que a associação entre PN e PA, pode refletir uma seleção por alguns resultados em particular, a erro randômico e ajustamento inapropriado para fatores de confusão, como peso atual. Outro possível fator para que nossos dados sejam divergentes de parte da literatura é

que alguns fatores de risco cardiovascular podem variar de acordo com o desenvolvimento econômico do país, e a maioria dos estudos foi conduzida em populações de países desenvolvidos (Prentice & Moore, 2005).

O presente estudo apresenta algumas limitações. Como o exame físico dos adolescentes foi realizado no ambiente da própria escola, não foi possível avaliar o estágio puberal dos adolescentes e conseqüentemente o impacto da puberdade nos níveis lipídicos, IMC e HOMA-RI, porém esse impacto parece ser independente do PN. A amostra deste estudo não inclui indivíduos com IMC atual abaixo do P50 para idade e sexo, o que não a torna representativa da população geral, porém optou-se por uma amostra com maior prevalência dos fatores de risco. A distribuição percentual de PN, que é o objetivo do estudo, não tem diferença significativa da população geral do estado da Bahia, segundo dados do DATASUS. Entretanto, a proporção de alto PN foi cerca de duas vezes a encontrada na população de Salvador. A PA foi medida três vezes no mesmo dia, embora o recomendado seja medidas feitas em dias diferentes. Portanto não é possível caracterizar HAS e sim PA elevada. Outro fator limitante diz respeito à ausência de informações relativas às características maternas, principalmente no que concerne à idade gestacional e condições maternas pré-natais de peso (Tomé *et al.*, 2007; Mingrone *et al.*, 2008; Shankar *et al.*, 2008; Victora *et al.*, 2008). Foi iniciado o seguimento prospectivo de uma coorte de RNs, o que possibilitará melhor conhecimento da influência do peso ao nascer no perfil cardiometabólico desses indivíduos.

Em conclusão, este estudo revela que, em determinadas amostras de adolescentes, os determinantes de peso ao nascer  $\geq 4.000\text{g}$  podem resultar em elevada prevalência de síndrome metabólica na adolescência, despontando a

elevação da pressão arterial sistólica como principal fator de risco cardiovascular. Foram encontrados também valores médios mais elevados de IMC, IMC Z score, PAD, CA nos adolescentes de alto PN. Não foi encontrada associação com alterações lipídicas e agregação de fatores de risco cardiovascular na adolescência no grupo de baixo PN. Estudos prospectivos, a partir do pré-natal, são importantes para o esclarecimento do complexo mecanismo de adaptação do organismo às restrições ou excessos do crescimento fetal, como meio mais eficiente de garantir um desenvolvimento metabólico saudável.

## **VIII. PERSPECTIVAS DO ESTUDO**

## PERSPECTIVAS DE ESTUDO

1. Avaliar de forma prospectiva uma coorte de RNs de baixo peso ao nascer;
2. Analisar a influência do PN nos marcadores inflamatórios como PCR de alta sensibilidade (PCRas) e fator de necrose tumoral alfa ( $TNF\alpha$ );
3. Analisar a influência do PN na agregação de fatores de risco cardiovascular em amostra de baianos acima de 45 anos;

## **IX. CONCLUSÕES**

## Conclusões

1. O alto peso ao nascer está associado à valores médios mais elevados de IMC, IMC Z score, PAS, PAD, CA e de agregação de fatores diagnósticos de Síndrome Metabólica na adolescência.
2. O alto peso ao nascer está associado à maior prevalência de obesidade, síndrome metabólica, PAS e PAD alteradas.
3. Baixo peso ao nascer não foi fator predisponente para alterações lipídicas ou agregação de fatores de risco cardiovasculares na adolescência.

## **X. SUMMARY**

## SUMMARY

Low and high birth weight (BW) may predict cardiovascular risk factors in adolescence.

**Objective:** To study the association of cardiovascular risk factors with birth weight in adolescents from Salvador, Bahia. **Methods:** Cross sectional study including 250 adolescents, 153(61.1%) girls, age  $13.7 \pm 2.03$  years, previously classified by their BMI as normal ( $\geq$ p50th and  $<$ p85th percentile); 113(45.2%); overweight ( $\leq$ p85th and  $<$ p95th), 82(32.8%); and obese ( $\geq$ p95th), 55(22.0%). A reliable birth weight informed by the mother was classified as low ( $\leq$ 2.500g), high ( $\geq$ 4.000g), and normal. Waist circumference, systolic and diastolic blood pressure (BP), lipid profile, fasting blood glucose, serum insulin, HOMA-IR, and metabolic syndrome (MS) were the cardiovascular risk variables considered for comparison among birth weight groups. **Results:** A significant higher frequency of obesity (42.9%, $p=0.005$ ), elevated BP, systolic (42.9%,  $p<0.001$ ) and diastolic (35.7%,  $p<0.007$ ), and MS (46.4%,  $p<0.002$ ) were observed in the high BW group as compared to normal. By univariate analysis the prevalence ratio (PR) of PAS $\geq$ P90th was 3.3 (95%CI 1.74-6.4) and of obesity was 2.6(95% CI, 1.3-5.2), and by multivariate logistic regression it was 3.21 (95%CI 1.3-7.9, $p=0.011$ ) and 2.2 (95CI% 0.9-5.4,  $p=0.083$ ), respectively. The lipid profile alterations were not contributory. **Conclusions:** An elevated SBP, alone or associated to obesity, in adolescence have great probability to have been associated with high birth weight.

**Key words:** Adolescent, Birth Weight, Blood Pressure, Obesity.

## **XI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## Referências bibliográficas

ADA- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 27 Suppl 1:S15-35, 2004.

Adair LS. Size at Birth Predicts Age at Menarche. *Pediatrics*, 107:e59-66, 2001.

Alexander BT, Ojeda NB. Slow prenatal growth and accelerated postnatal growth. Critical influences on adult blood pressure. *Hypertension*, 52:613-4, 2008.

Almeida JR, Mandarim-de-Lacerda CA. Maternal gestational protein-calorie restriction decreases the number of glomeruli and causes glomerular hypertrophy in adult hypertensive rats. *Am J Obstet Gynecol*, 192: 945-51, 2005.

Alvarez C, Martín MA, Goya L, Bertin E, Portha B, Pascual-Leone AM. Contrasted impact of maternal rat food restriction on the fetal endocrine pancreas. *Endocrinology*, 138:2267-73, 1997.

American Heart Association. Population-Based Prevention of Obesity. *Circulation*, 118:428-464, 2008.

Anselmi L, Barros FC, Minten G, Gigante DP, Horta BL. Prevalência e determinantes precoces dos transtornos mentais comuns na coorte de nascimento de 1982, Pelotas, RS. *Rev Saúde Pública*, 42(Supl. 2):26-33, 2008.

Araújo CL, Hallal PC, Nader GA, Neutzling MB, Vieira MF, Menezes AMB e Victora CG. Effect of birth size and proportionality on BMI and skinfold thickness in early adolescence: prospective birth cohort study. *Eur J Clin Nutr*. advance online publication 27 February 2008.

Bagby S. Maternal Nutrition, Low Nephron Number, and Hypertension in Later Life: Pathways of Nutritional Programming *J. Nutr.* 137: 1066–1072, 2007.

Baker JL, Olsen LW, Sorensen TI. Weight at birth and all-cause mortality in adulthood. *Epidemiology*, 19:197-203, 2008.

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

Barker DJP & Osmond C. Low birth weight and hypertension. *BMJ*, 297: 134-35, 1988.

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

Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia

(syndrome x) : relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*, 36(1):62-67, 1993-b.

Barker DJP. Outcome of low birthweight. *Horm Res.*,42:223-30, 1994.

Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*, 311: 171-174, 1995.

Barker D J P e Clark P M. Fetal undernutrition and disease in later life. *Reviews of Reproduction*, 2:105–12, 1997.

Barker DJP, Bagby SP. Development antecedents of cardiovascular disease: A historical perspective. *J Am Soc Nephrol*, 16:2537-2544, 2005.

Barker DJP, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, and Eriksson JG. Trajectories of Growth among Children Who Have Coronary Events as Adults. *N Engl J Med*, 353:1802-9, 2005.

Barker Foundation. <http://www.thebarkerfoundation.org/>. acessado em 31 de outubro de 2008.

BarrosAJ, Victora CG, Santos IS, Matijasevich A, Araújo CL, Barros FC. Desnutrição e obesidade infantis em três coortes de nascimentos no Sul do Brasil: tendências e diferenças. *Cad Saude Publica.*,24 Suppl 3:S417-26, 2008.

Batista Filho M & Rissin A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. *Cad. Saúde Pública*, 19: S181-S191, 2003.

Ben-Shlomo Y, McCarthy A, Hughes R, Tilling K, Davies D, Smith GD. Immediate Postnatal Growth Is Associated With Blood Pressure in Young Adulthood. The Barry Caerphilly Growth Study. *Hypertension*, 52:638-644, 2008.

Birgisdottir BE, Gunnarsdottir I, Thorsdottir I, Gudnason V, Benediktsson R. Size at birth and glucose intolerance in a relatively genetically homogeneous, high-birth-weight population. *Am J Clin Nutr*, 76:399-403, 2002.

Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestacional diabetes mellitus. *Pediatrics*, 115:e290-6, 2005.

Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 23:171-5, 1994.

Bryndis E Birgisdottir, Ingibjorg Gunnarsdottir, Inga Thorsdottir, Vilmundur Gudnason, and Rafn Benediktsson. Size at birth and glucose intolerance in a relatively genetically homogeneous, high-birth weight population. *Am J Clin Nutr.*,76 :399-403, 2002.

Burke V, Beilin LJ, Blake KV, Doherty D, Kendall GE, Newnham JP, Landau LI, Stanley FJ. Indicators of Fetal Growth Do Not Independently Predict Blood

Pressure in 8-Year-Old Australians: A Prospective Cohort Study. *Hypertension*, 43:208-13, 2004.

Campfield LA, Smith FJ e Burn P. Strategies and potencial molecular targets for obesity treatment. *Science*, 280:1383-7, 1998.

Candib LM. Obesity and Diabetes in Vulnerable Populations: Reflection on Proximal and Distal Causes. *Ann Fam Med*, 5:547-556, 2007.

Catalano PM, Presley L, Minium J, Mouzon SH. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. *Diabetes Care*, 32:1076-80, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/growthcharts/zscore/zscore.htm> . Acessado em: 15 de agosto de 2008.

Cooper C, Kuh D, Egger P, Wadsworth M, Barker D. Childhood growth and age at menarche. *Br J Obstet Gynaecol*, 103(8):814-17,1996.

Cooper C, Harvey N, Javaid K, Hanson M, Dennison E. Growth and bone development. *Nestle nutr workshop ser pediatr program*.61:53-68, 2008.

Corvalán C, Gregory C O, Ramirez-Zea M, Martorell R e Stein A D. Size at birth, infant, early and later childhood, growth and adult body composition: a prospective study in a stunted population. *Int. J Epidemiol*, 36:550-7, 2007.

Curhan GC, Chertow GM, Willett WC, Spiegelman D, Colditz GA, Manson JE, Speizer FE, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension and obesity in women. *Circulation*,94:1310-5,1996.

Dabalea D, Pettitt DJ, Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH e Knowler WC. Birth weight, type 2 diabetes, and insulin resistance in Pima Indian children and young adults. *Diabetes Care*, 22:944-50, 1999.

DATASUS. Indicadores e dados básicos 2007. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2007/matriz.htm>. Acessado em 20 de novembro de 2008.

Davies AA, Smith GD, May MT, Ben-Shlomo Y, Litchfield P. Low birth weight is associated with higher adult total cholesterol concentration in men. Findings from an occupational cohort of 25 843 employees. *Circulation* 110:1258-62, 2004.

Davies AA, Smith GD, May MT, Ben-Shlomo Y. Association between birth weight and blood pressure is robust, amplifies with age, and may be underestimated. *Hypertension*, 48(3):431-6, 2006.

Desai M, Crowther NJ, Lucas A, Hales CN. Organ-selective growth in the offspring of protein-restricted mothers. *Br J Nutr.*,76:591-603, 1996.

Dyck RF, Klomp H, Tan L. From “thrifty genotype to “hefty fetal phenotype”: the relationship between high birthweight and diabetes in Saskatchewan Registered Indians. *Can J Public Health*, 92:340-344, 2001.

Duncan RC, Bass PS, Garrett PJ, Dathan JR. Weight at birth and other factors influencing progression of idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 9:875, 1994.

EpiInfo. <http://www.cdc.gov/epiinfo/epiinfo.htm>. Acessado em 20 de dezembro de 2008.

Eriksson JG; Forsén T; Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C e Barker DJP. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: a longitudinal study. *British Medical Journal*, 318:427-31, 1999.

Eriksson J; Forsén T; Tuomilehto J; Osmond C; Barker D. Fetal and childhood growth and hypertension in adult life. *Hypertension*, 36:790-4, 2000.

Eriksson JG; Forsén T; Tuomilehto J; Osmond C e Barker DJP. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *British Medical Journal*, 322:949-53,2001.

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

Eriksson JG, Forsén TJ, Osmond C, Barker DJP. Pathways of infant and childhood growth that lead to type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26(11): 3006-10, 2003.

Eyzaguirre F & Mericq V. Insulin resistance markers in children. *Horm Res.*;71(2):65-74, 2009.

Falkner B, Hulman S, Kushner H. Effect of birth weight on blood pressure and body size in early adolescence. *Hypertension*, 43(2):203-7, 2004.

Fall CH, Stein CE, Kumaran K, Cox V, Osmond C, Barker DJ, Hales CN. Size at birth, maternal weight, and type 2 diabetes in South India. *Diabet Med.*,15(3):220-7, 1998.

Farias ES, Paula F, Carvalho WRG, Gonçalves EM, Baldin AD, Guerra-junior G. Efeito da atividade física programada sobre a composição corporal em escolares adolescentes. *J Pediatr.*,85:28-34, 2009.

Fernandez JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr*,145:439-44, 2004.

Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents. Findings from

the third national health and nutrition examination survey. *Circulation*, 110:2494-2497, 2004.

Ferranti SD e Osganian SK. Epidemiology of paediatric metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res*, 4:285-96, 2007.

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

Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 18:499-502, 1972.

Gamborg M, Byberg L, Rasmussen F, Andersen PK, Baker JL, Bengtsson C, Canoy D, Drøyvold W, Eriksson JG, Forsén T, Gunnarsdottir I, Järvelin MR, Koupil I, Lapidus L, Nilsen TI, Olsen SF, Schack-Nielsen L, Thorsdottir I, Tuomainen TP, Sørensen TI; NordNet Study Group. Birth weight and systolic blood pressure in adolescence and adulthood: meta-regression analysis of sex- and age-specific results from 20 Nordic studies. *Am J Epidemiol* 166:634–645, 2007.

Geva R, Eshel R, Leitner Y, Valevski AF, Harel S. Neuropsychological outcome of children with intrauterine growth restriction: a 9 year prospective study. *Pediatrics*, 118:91-100, 2006.

Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science*, 305: 1733–6, 2004.

Gluckman PD, Hanson MA. The consequences of being born small - an adaptive perspective. *Horm Res*, 65 Suppl 3:5-14, 2006.

Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of In Utero and Early-Life Conditions on adult health and disease. *N Engl J Med*, 359:61-73, 2008.

Godfrey KM , Barker DJP. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr*, 71:1344s-52s, 2000.

Gofin R, Neumark YD, Adler B. Birthweight recall by mothers of Israeli children. *Public Health*, 114:161-3, 2000.

Goldani MZ, Haeffner LSB, Agranonik M, Barbieri MA, Bettiol H e Silva AAM. Do early life factors influence body mass index in adolescents? *Braz J Med Biol Res*, 40: 1231-6, 2007.

Goodman E, Daniels SR, Meigs JB, Dolan LM. Instability in the diagnosis of Metabolic Syndrome in adolescents. *Circulation*, 1;115(17):2316-22, 2007.

Grundy, SM; Metabolic Syndrome: part I. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 33: IX-XI, 2004.

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

Guimarães, ICB; Guimarães, AC. Prevalence of cardiovascular risk factors in selected samples of schoolchildren-socioeconomic influence. *Prev Cardiol*, 8:23-8, 2005.

Guimarães ICB. Associação entre Status do peso, Resistência à Insulina e Agregação de Fatores de Risco Cardiovascular em Adolescentes de Salvador-BA. Tese de Doutorado em Medicina e Saúde - Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Salvador, 173p., 2007.

Guimarães, ICB; Almeida AM; Santos AS; Barbosa DBV; Guimarães AC. Pressão Arterial: Efeito do Índice de Massa Corporal e da Circunferência Abdominal em Adolescentes. *Arq Bras Cardiol*;90:426:432;2008.

Hannon TS, Bacha F, Lee SJ, Janosky J, Arslanian SA. Use markers of dyslipidemia to identify overweight youth with insulin resistance. *Pediatr Diabetes*, 7(5):260-6, 2006.

Hales CN, Barker DJ, Clark PM. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*, 303:1019-22, 1991.

HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*,358:1991-2002, 2008.

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

Hattersley AT & Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birth weight with diabetes and vascular disease. *Lancet*, 353:1789-92, 1999.

Hershkovitz D, Burbea Z, Skorecki K e Brenner B M. Fetal programming of adult kidney disease: cellular and molecular mechanisms. *Clin J Am Soc Nephrol* , 2:334-42, 2007.

Hinchliffe SA, Lynch MR, Sargent PH, Howard CV, Van Velzen D. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol*, 99: 296-301, 1992.

Hirschler V, Bugna J, Roque M, Gilligan T, Gonzalez C. Does low birth weight predict obesity/overweight and metabolic syndrome in elementary school children ? *Arch Med Res*, 39:796-802, 2008.

Hoet JJ, Dahri S, Snoeck A, Reusens-Billen B, Remacle C. Importance of diets and their effect on fetal development: function and structure of the endocrine

pancreas following protein deficiency during intrauterine life *Bull Mem Acad R Med Belg.*, 147(3-5):174-81,1992.

Horta BL, Gigante DP, Candiota JS, Barros FC, Victora CG. Monitorização da mortalidade na coorte de nascimento de 1982 a 2006, Pelotas, RS. *Rev Saúde Pública*, 42(Supl. 2):108-14, 2008.

Hubinette A, Cnattingius S, Ekbom A, de Faire U, Kramer M, Lichtenstein P. Birthweight, early environment, and genetics: a study of twins discordant of acute myocardial infarction. *Lancet*, 363:1571-78, 2001.

Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet*.360:659-65,2002.

Huxley R, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, Colman S, Collins R. Birth weight and subsequent cholesterol levels: exploration of the "fetal origins" hypothesis. *JAMA*;292(22):2755-64, 2004.

Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low-birthweight effect. *Clin Endocrinol*,55:667-72, 2001.

Ibáñez L, Jaramillo A, Enríquez G, Miró E, López-Bermejo A, Dunger D. Polycystic ovaries after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Human Reproduction* , 22:395–400, 2007.

Inskip HM, Godfrey KM, Martin HJ, Simmonds SJ, Cooper C, Aihie Sayer A e Southampton Women's Survey Study Group. *J Intern Med.*, 262: 368–74, 2007.

Irving RJ, Belton NR, Elton RA, Walker BR. Adult cardiovascular risk factors in premature babies. *Lancet*, 355:2135-36, 2000.

Jackson AA. Nutrients, growth, and the development of programmed metabolic function. *Adv Exp Med Biol.*, 478:41-55, 2000.

Jeffery AN, Metcalf BS, Hosking J, Murphy MJ, Voss LD e Wilkin TJ. Little Evidence for Early Programming of Weight and Insulin Resistance for Contemporary Children: EarlyBird Diabetes Study Report 19. *Pediatrics*, 118:1118-23, 2006.

Johansson S, Iliadou A, Bergvall N, Tuvemo T, Norman M, Cnattingius S. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation*, 112:3430-36, 2005.

Kaijser M, Bonamy AKE, Akre O, Cnattingius S, Granath F, Norman M, Ekbom A. Perinatal risk factors for ischemic heart disease. Disentangling the roles of birth weight and preterm birth. *Circulation*, 117:405-10, 2008.

Kajantie E, Feldt K, Räikkönen K, Phillips DI, Osmond C, Heinonen K, Pesonen AK, Andersson S, Barker DJ, Eriksson JG. Body size at birth predicts

hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to psychosocial stress at age 60 to 70 years. *J Clin Endocrinol Metab.*, 92:4094-100, 2007.

Kajantie E. Early-life events. Effects on aging. *Hormones*,7:101-13, 2008.

Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*,115(4):e500-3, 2005.

Khan I, Dekou V, Hanson M, Poston L, Taylor P. Predictive adaptive responses to maternal high-fat diet prevent endothelial dysfunction but not hypertension in adult rat offspring. *Circulation*, 110:1097-1102, 2004.

Kuczmarzyk RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, Wei R, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat*, 11; 246:1-190, 2002.

Kuh D, Bassej J, Hardy R, Sayer A A, Wadsworth M, and Cooper C. Birth Weight, Childhood Size, and Muscle Strength in Adult Life: Evidence from a Birth Cohort Study. *Am J Epidemiol* ,156:627–33, 2002.

Kuh D, Hardy R, Chaturvedi N and Wadsworth MEJ. Birth weight, childhood growth and abdominal obesity in adult life. *International Journal of Obesity*, 26:40–7, 2002-b.

Law CM, Barker DJ, Osmond C, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and abdominal fatness in adult life. *J Epidemiol Community Health*,46: 184–6, 1992.

Law CM, de Swiet M, Osmond C, Fayers PM, Barker DJ, Cruddas AM, Fall CH. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *BMJ*.306(6869):24-7,1993.

Lawlor DA, Smith GD. Is there a sex difference in the association between birth weight and systolic blood pressure in later life? Findings from a meta-regression analysis. *Am J Epidemiol*, 156:1100-1104,2002.

Lawlor DA, Riddoch CJ, Page AS, Anderssen SA, Froberg K, Harro M, Stansbie D, Smith GD. The association of birthweight and contemporary size with insulin resistance among children from Estonia and Denmark: findings from the European Youth Heart Study. *Diabet Med*, 22:921–30, 2005.

Lawlor DA, Ronalds G, Heather C, Smith GD, Leon DA. Birth weight is inversely associated with incident coronary heart disease and stroke among individuals born in the 1950s. Findings from the Aberdeen children of the 1950s prospective cohort study. *Circulation*, 112:1414-1418, 2005.

Leon DA, Koupilova I, Lithell HO, Berglund L, Mohsen R, Vagero D, Lithell UB, McKeigueet PM . Failure to realise growth potential in utero and adult obesity in relation to blood pressure in 50-year-old Swedish men. *British Medical Journal*, 312:401-6, 1996.

Leon DA, Lithell H, Vagero D, McKeigue P, Koupilova I, Mohsen R. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15000 Swedish men and women born 1915-29. *BMJ*, 317: 241-245, 1998.

Loos RJ, Beunen G, Fagard R, Derom C, Vlietinck R. Birth weight and body composition in young adult men—a prospective twin study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25:1537–45, 2001.

Mackenzie HS, Brenner BM. Fewer nephrons at birth: a missing link in the etiology of essential hypertension? *Am J Kidney Dis* 26:91-8, 1995.

Martorell R, Stein AD e Schroeder DG. Early Nutrition and Later Adiposity. *J. Nutr.* 131: 874S–80S, 2001.

McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and noninsulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ*, 308:942-945, 1994.

McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev.* 85:571–633, 2005.

Menezes AMB, Hallal PC, Horta BL, Araújo CLP, Vieira MF, Neutzling M, Barros FC, e Victora CG. Size at Birth and Blood Pressure in Early Adolescence: A Prospective Birth Cohort Study. *Am J Epidemiol* 165:611–6, 2007.

Mingrone G, Manco M, Mora MEV, Guidone C, Iaconelli A, Gniuli D, Leccesi L, Chiellini C e Ghirlanda G. Influence of Maternal Obesity on Insulin Sensitivity and Secretion in Offspring. *Diabetes Care* 31:1872–6, 2008.

Miura K, Nakagawa H, Tabata M, Morikawa Y, Nishijo M, Kagamimori S. Birth weight, childhood growth, and cardiovascular disease risk factors in Japanese aged 20 years. *Am J Epidemiol.* 153(8):783-9, 2001.

Monteiro PO, Victora CG, Barros FC, Monteiro LM. Birth size, early childhood growth, and adolescent obesity in a Brazilian birth cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27: 1274-82, 2003.

Moraes SA, Freitas ICM, Mondini L, Rosas JB. Curvas ROC para identificação de pontos de corte do peso ao nascer na predição do excesso de peso em escolares mexicanos. *J Pediatr.* 85:42-47, 2009.

Moreira L, Casqueiro J, Jesuino F e Adan LF. Recém-nascido de baixo peso: Percentual de prematuridade e de restrição de crescimento intra-uterino em duas maternidades de Salvador: Maternidade Climério de Oliveira e Hospital Santo Amaro. *Gaz Med Bahia* 77: S93-7, 2007.

Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev* 27:141-69, 2006.

Murtaugh MA, Jacobs JR. DR, Moran A, Steinberger J, Sinaiko AR, Relation of Birth Weight to Fasting Insulin, Insulin Resistance, and Body Size in Adolescence. *Diabetes Care* 26:187–92, 2003.

Napoli C, Palinski W. Maternal hypercholesterolemia during pregnancy influences the later development of atherosclerosis: clinical and pathogenic implications. *Eur Heart J.* 22:4-9, 2001.

Napoli C, de Nigris F, Welch JS, Calara FB, Stuart RO, Glass CK, Palinski W. Maternal hypercholesterolemia during pregnancy promotes early atherogenesis in LDL receptor-deficient mice and alters aortic gene expression determined by microarray. *Circulation*,105(11):1360-7, 2002.

Nazmi A, Huttly SR, Victora CG, Lima RC, Post PR, Elizalde JW, Gerson BM. Hb A1c in relation to intrauterine growth among male adolescents in southern Brazil. *Eur J Clin Nutr.*61:434-7, 2007.

NIH- National Institutes of Health. Executive summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *The Journal of American Medical Association* 285:2486-97, 2001.

NIH- National Institutes of Health. The Fourth Report On The Diagnosis, Evaluation, And Treatment Of High Blood Pressure In Children And Adolescents. National High Blood Pressure Education Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 114:555-576, 2004.

Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA* 295:1549 –55, 2006.

Oliveira AM, Oliveira OC, Almeida MS, Oliveira N, Adan L. Influence of the family nucleus on obesity in children from northeastern Brazil: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 7:235, 2007.

Oliveira OC, Oliveira AM, Adan L, Oliveira N, Silva AM, Ladeia AM. C-reactive Protein and Metabolic Syndrome in Youth: A Strong Relationship? *Obesity* 16(5):1094-8, 2008.

O'Sullivan JJ, Pearce MS, Parker L. Parental recall of birthweight: how accurate is it? *Arch Dis Child.* 82:202-3, 2000.

Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ*;307(6918):1519-24, 1993.

Owen CG, Whincup PH, Odoki K, Gilg JA, Cook D. Birth weight and blood cholesterol level: A study in adolescents and systematic review. *Pediatrics* 111:1081-89, 2003.

Palinski W & Napoli C. Impaired fetal growth, cardiovascular disease, and the need to move on. *Circulation* 117: 341-3, 2008.

Phillips DIW, Fall CHD, Cooper C, Norman RJ, Robinson JS e Owens PC. Size at birth and plasma leptin concentrations in adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23:1025-35, 1999.

Pietiläinen KH, Kaprio J, Räsänen M, Rissanen A e Rose RJ. Genetic and Environmental influences on the tracking of body size from birth to early adulthood. *Obesity Research* 10: 875-84, 2002.

Prentice AM & Moore SE. Early programming of adult diseases in resource poor countries. *Arch Dis Child* 90:429-432, 2005.

Räikkönen K, Pesonen AK, Heinonen K, Kajantie E, Hovi P, Järvenpää AL, Eriksson JG, Andersson S. Depression in young adults with very low birth weight: the Helsinki study of very low-birth-weight adults. *Arch Gen Psychiatry.*, 65(3):290-6, 2008.

Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-607, 1988.

Reaven GM, Chen YD, Hollenbeck CB, Sheu WH, Ostrega D, Polonsky KS. Plasma insulin, C-peptide, and proinsulin concentrations in obese and nonobese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.* 76(1):44-8, 1993.

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

Sanders MW, Fazzi GE, Janssen GM, de Leeuw PW, Blanco CE, De Mey JG. Reduced uteroplacental blood flow alters renal arterial reactivity and glomerular properties in the rat offspring. *Hypertension*, 43: 1283-9, 2004.

Sayer AA, Syddall HE, Gilbody HJ, Dennison EM, Cooper C. Does sarcopenia originate in early life? Findings from Hertfordshire cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 59:M930-4, 2004.

SBC- Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arq Bras Cardiol*, vol. 85, supl. VI, Dezembro 2005.

Schluchter MD. Publications bias and heterogeneity in the relationship between systolic blood pressure, birth weight, and catch-up growth – a meta analysis. *J Hypertens*, 21:273-9, 2003.

Schroeder DG, Martorell R, Flores R. Infant and child growth and fatness and fat distribution in Guatemalan adults. *Am. J. Epidemiol.* 149:177–85, 1999.

Shankar K, Harrell A, Liu X, Gilchrist JM, Ronis MJ, Badger TM: Maternal obesity at conception programs obesity in the offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 294:R528–R538, 2008.

Silveira VMF, Horta BL. Peso ao nascer e síndrome metabólica em adultos: meta-análise. *Ver Saúde Pública* 42:10-8, 2008.

Sinclair KD; Allegrucci C; Singh R; Gardner DS; Sebastian S; Bispham J; Thurston A; Huntley JF; Rees WD; Maloney CA; Lea RG; Craigon J; McEvoy TG; Young LE. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:19351-6, 2007.

Singhal A, Wells J, Cole TJ, Fewtrell M e Lucas A. Programming of lean body mass: a link between birth weight, obesity, and cardiovascular disease? *Am J Clin Nutr* 77:726-30, 2003.

Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Deanfield J, Lucas A. Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health? *Circulation* 109:1108-13, 2004.

Skidmore PM, Hardy RJ, Kuh DJ, Langenberg C, Wadsworth ME. Birth weight and lipids in a national birth cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 24(3):588-94, 2004.

Skidmore PM, Cassidy A, Swaminathan R, Falchi M, Spector TD, MacGregor AJ. Intrauterine, environmental, and genetic influences in the relationship between birth weight and lipids in a female twin cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 26(10):2373-9, 2006.

Sørensen H T, Sabroe S, Rothman K J, Gillman M, Fischer P e Sørensen T I A. Relation between weight and length at birth and body mass index in young adulthood: cohort study. *BMJ* 315:1137, 1997.

Sousa MAC, Sousa CAC, Daltro C e Guimarães AC. Associação entre IMC e perfil lipídico em estudantes de baixa renda de Salvador. In: Anais do XIX Congresso de cardiologia do estado da Bahia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, vol.88 suplemento III,7p., 2007.

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

Szitanyi P, Janda J, Poledne R. Intrauterine undernutrition and programming as a new risk of cardiovascular disease in later life. *Physiological research* 52:389-95, 2003.

Tam CS, de Zegher F, Garnett SP, Baur LA, Cowell CT. Opposing influences of prenatal and postnatal growth on the timing of menarche. *J Clin Endocrinol Metab.*;91(11):4369-73, 2006.

Tenhola S, Martikainen A, Rahiala E, Herrgård E, Halonen P, Voutilainen R. Serum lipid concentrations and growth characteristics in 12-year-old children born small for gestational age. *Pediatr Res.* 2000 Nov;48(5):623-8, 2000.

Tomé FS, Cardoso VC, Barbieri MA, Silva AA, Simões VM, Garcia CA, Bettiol H. Are birth weight and maternal smoking during pregnancy associated with

malnutrition and excess weight among school age children ? *Braz J Med Biol Res.* 40:1221-30, 2007.

Van Wassenaer A. Neurodevelopmental consequences of being born SGA. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2:372-77, 2005.

Victora CG, Sibbritt D, Horta BL, Lima RC, Cole T, Jonathan Wells. Weight gain in childhood and body composition at 18 years of age in Brazilian males. *Acta Pædiatrica*, 96:296–300, 2007.

Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, Sachdev HS; Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet.* 371:340-57, 2008.

Walton KA, Murray LJ, Gallagher AM, Cran GW, Savage MJ, Boreham C. Parental recall of birthweight : a good proxy for recorded birthweight? *Eur J Epidemiol.* 16:793-6, 2000.

Wang X, Liang L, Junfen FU, Lihong DU. Metabolic Syndrome in Obese Children Born Large for Gestacional Age. *Indian J Pediatr.* 74:561-5, 2007.

Weiss R & Kaufman FR. *Diabetes Care* 31(suppl.2):S310-6, 2008.

Wells JCK, Hallal PC, Wright A, Singhal A e Victora CG. Fetal, infant and childhood growth: relationships with body composition in Brazilian boys aged 9 years. *International Journal of Obesity* 29:1192–8, 2005.

WHO. World Health Organization. Expert group on prematurity. Final report. Technical report, series 27. Geneva: *World Health Organization*, 1950.

WHO. World Health Organization . Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Disease. Disponível em : <http://www.fao.org/docrep/005/AC911E/AC911E00.HTM>. Acessado em 13 de outubro de 2008. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/ FAO expert consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 916:1-149, 2003.

WHO. World Health Organization. *Risk Factor Projects. Overweight and Obesity.* 2005. Disponível em : [http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/part2\\_ch1/en/index16.html](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/part2_ch1/en/index16.html). Acessado em 26 de julho de 2008.

WHO. World Health Organization. Pediatric and pregnancy nutrition surveillance system. 2005b. Disponível em [http://www.cdc.gov/pednss/pop-ups/pregnancy\\_birthweight.htm](http://www.cdc.gov/pednss/pop-ups/pregnancy_birthweight.htm). Acessado em 28 de março de 2009.

Whincup PH, Gilg JA, Papacosta O, Seymour C, Miller GJ, Alberti KG, Cook DG. Early evidence of ethnic differences in cardiovascular risk: cross sectional comparison of British South Asian and white children. *BMJ*, 324:635, 2002.

Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazaka S, *et al.* Birth Weight and Risk of Type 2 Diabetes. A systematic review. *JAMA*, 300:2886-2897, 2008.

Wilkin TJ, Metcalf BS, Murphy MJ, Kirkby J, Jeffery AN, Voss LD. The relative contributions of birth weight, weight change, and current weight to insulin resistance in contemporary 5-year-olds: the EarlyBird Study. *Diabetes*. 51(12):3468-72, 2002.

Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, Paridon S, Bazzarre T. Cardiovascular health in childhood: A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*, 106:143-160, 2002.

Xiao X, Zhang Z X, Cohen H J, Wang H, Li W, Wang T, Xu T, Liu A, Gai M Y, Ying S, Schmitz O and Yi Z. Evidence of a Relationship Between Infant Birth Weight and Later Diabetes and Impaired Glucose Regulation in a Chinese Population. *Diabetes Care* 31:483-7, 2008.

Yajnik CS, Fall CH, Coyaji KJ, Hirve SS, Rao S, Barker DJ, Joglekar C, Kellingray S. Neonatal anthropometry: the thin-fat Indian baby. The Pune Maternal Nutrition Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27(2):173-80, 2003.

Yang S, Lynch J, Susser ES, Lawlor DA. Birth weight and cognitive ability in childhood among siblings and nonsiblings. *Pediatrics*, 122:e350-8, 2008.

Yarborough DE, Barrett-Connor E, Kritiz- Silverstein D, Wingard DL. Birthweight, adult weight, and girth as predictors of the Metabolic Syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Care* 21:1652-58, 1998.

Zandi-Nejad K, Luyckx VA & Brenner BM. Adult hypertension and kidney disease. The role of fetal programming. *Hypertension*, 47(part 2): 502-8, 2006.

Zhang J, Brenner RA e Klebanoff MA. Differences in Birth Weight and Blood Pressure at Age 7 Years among Twins. *Am J Epidemiol*, 153:779–82, 2001.

## **XII. ANEXOS E APÊNDICES**

## XII. 1 Aprovação do comitê de ética da UFBA

 MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde, Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP <b>FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS</b> (versão outubro/99) Para preencher o documento, use as indicações da página 2.			
1. Projeto de Pesquisa: <b>Prevalência de Resistência à Insulina e Apreciação de Fatores de Risco Cardiovascular em Adolescentes com Sobrepeso/Obesidade.</b>			
2. Área do Conhecimento (Ver relação no verso) <b>4</b>		3. Código: <b>4.01</b>	4. Nível: (Só áreas do conhecimento 4) <b>E</b>
5. Área(s) Temática(s) Especial (s) (Ver fluxograma no verso) <b>GRUPO: 3</b>		6. Código(s):	7. Fase: (Só área temática 3) I ( ) II ( ) III ( ) IV ( )
8. Unidades: (3 opções) <b>Arteriosclerose, Obesidade, Resistência à Insulina, Criança</b>			
<b>SUJEITOS DA PESQUISA</b>			
9. Número de sujeitos No Centro: Total: <b>400</b>		10. Grupos Especiais: <18 anos <input checked="" type="checkbox"/> Portador de Deficiência Mental ( ) Embrão/Feto ( ) Relação de Dependência (Estudantes, Militares, Presidiários, etc) ( ) Outros ( ) Não se aplica ( )	
<b>PESQUISADOR RESPONSÁVEL</b>			
11. Nome: <b>ISABEL CRISTINA BRITTO GUIMARÃES</b>			
12. Identidade: <b>1648903</b>		13. CPF: <b>422.460.085-49</b>	
14. Nacionalidade: <b>BRASILEIRA</b>		15. Profissão: <b>MÉDICA</b>	
16. Maior Titulação: <b>DOCTORANDA</b>		17. Cargo: <b>CARDIOLOGISTA</b>	
18. Instituição a que pertence: <b>PÓS GRADUAÇÃO MEDICINA E SAÚDE</b>		19. Endereço (Rua, n.º): <b>UFBA</b>	
20. CEP: <b>40295-020</b>		21. Cidade: <b>SALVADOR</b>	
22. U.F.: <b>BA</b>		23. Fone.: <b>334-2288</b>	
24. Fax: <b>245-7419</b>		25. E-mail: <b>isabelcristina@terra.com.br</b>	
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Data: <b>02/08/2004</b> Assinatura: <b>Isabel Cristina Britto Guimarães</b>			
<b>INSTITUIÇÃO ONDE SERÁ REALIZADO</b>			
26. Nome: <b>Curso de Pós Graduação Medicina Saúde P. São do Botafogo Memória</b>		27. Unidade/Órgão: <b>FACULDADE DE MEDICINA - UFBA</b>	
28. Participação Estrangeira: Sim ( ) Não <input checked="" type="checkbox"/>		29. Endereço (Rua, n.º): <b>R. São do Botafogo, s/n Memória</b>	
30. CEP: <b>40110-160</b>		31. Cidade: <b>SSA</b>	
32. U.F.: <b>BA</b>		33. Fone.: <b>2474634</b>	
34. Fax: <b>2474634</b>		35. Projeto Multicêntrico: Sim ( ) Não <input checked="" type="checkbox"/> Nacional <input checked="" type="checkbox"/> Internacional ( ) (Anexar a lista de todos os Centros Participantes no Brasil)	
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução Nome: <b>ALVARO A. CRUZ</b> Cargo: <b>Coordenador</b> Data: <b>02/08/2004</b> Assinatura: <b>Prof. Alvaro A. Cruz</b>			
<b>PATROCINADOR</b> Não se aplica			
36. Nome: <b>FAMED-UFBA</b>		37. Endereço: <b>FAMED-UFBA</b>	
38. Responsável:		39. CEP:	
40. Cargo/Função:		41. Cidade:	
42. UF:		43. Fone.:	
44. Fax:		45. Data de Entrada: <b>02/08/2004</b>	
46. Registro no CEP: <b>100/2004</b>		47. Conclusão: Aprovado <input checked="" type="checkbox"/> Não Aprovado ( ) Data: <b>27/10/2004</b>	
48. Relatório(s) do Pesquisador responsável previsto(s) para: <b>ao término</b> Data: <b>1/1/2005</b>			
Encaminho a CONEP: 50. Os dados acima para registro <input checked="" type="checkbox"/> 51. O projeto para apreciação <input checked="" type="checkbox"/> 52. Data: <b>07/10/2004</b>		53. Coordenador Nome: <b>Prof. Dr. Alvaro A. Cruz</b> Assinatura: <b>Alvaro A. Cruz</b> Cargo: <b>Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa Humana</b> UFBA - Unidade: <b>FAMED-UFBA</b> Anexar o parecer consubstanciado	
<b>COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA - CONEP</b>			
54. Nº Expediente:		55. Data Recebimento:	
56. Processo:		57. Registro na CONEP:	
58. Observações:			

## XII. 2Aprovação do comitê de ética da FBDC.



FUNDAÇÃO BAHIANA PARA DESENVOLVIMENTO DAS CIÊNCIAS  
ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

### CEP-COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OFÍCIO N.045/2007.

Salvador, 03 de abril de 2007.

Senhor Professor,

Passo às suas mãos o teor do Parecer 65/2006. do CEP-FBDC, referente ao Protocolo de Pesquisa intitulado: "Associação entre peso ao nascer e fatores de risco cardiovascular na adolescência"

O supracitado Protocolo de Pesquisa foi julgado **APROVADO** na sessão Plenária de 28.04.2007.

Este CEP-Comitê de Ética em Pesquisa deverá receber trimestralmente, relatório do andamento da pesquisa. O não cumprimento desta cláusula implicará no arquivamento do protocolo.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Celso Luiz Santiago Figueiroa  
Coordenador do CEP-FBDC.

Ilmo. Sr.  
PROF. DR. ARMÊNIO COSTA GUIMARÃES  
Rua Guadalajara nº 841 – Apart. 101 – Morro do Gato  
CEP.40.140-460 – Salvador-Bahia.

### **XII.3. QUESTIONÁRIO**

### **FORMULÁRIO PARA ENTREVISTA DOS PAIS**

**Q1. Número de ordem (Nord):**     
**coleta(Datacole):** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Q2. Data da**

**Q3. Nome pai (Nom):** \_\_\_\_\_

Nome mãe (Nom): \_\_\_\_\_

**Q4. Idade pai :**   anos

**Idade mãe:**   anos

**Q5. Escolaridade (Escol):** Materna / responsável

1. Analfabeto

2. 1º Grau Incompleto

3. 1º Grau Completo

4. 2º Grau Incompleto

5. 2º Grau Completo

6. Superior Incompleto

7. Superior Completo

9. Sem informação

**Q6. Ocupação ( Ocup):** Do chefe da família

\_\_\_\_\_

**Q7. Renda Salarial ( Salário Mínimo):**  1. 1 a 3 salários  2. 4 a 6 salários

3. 7 a 9 salários  4. ≥ 10 salários.

**Q8. Endereço (End):** \_\_\_\_\_

#### **História familiar:**

**Q9.( Hipertensão) Tem Pressão alta ?**  1. Sim  2. Não  9. Não sabe

**Q10. (Diabete) O açúcar no sangue é alto ?**  1. Sim  2. Não  9. Não sabe

**Q11.(Dislipidemia) Tem colesterol alto ?**  1. Sim  2. Não  9. Não sabe

**Q12. (DAC) Já teve algum problema de coração?**  1. Sim  2. Não  9. Não sabe

1.1 Angina  1.2 Infarto  1.3 Revascularização

**Q13. (DCBV) Já teve derrame alguma vez ?**  1. Sim  2. Não  9. Não sabe

**Q14 Presença na família ( irmãos, avós e pais consangüíneos) com :**

Pressão alta  1. Sim  2. Não  9. Não sabe

Diabete  1. Sim  2. Não  9. Não sabe

Derrame  1. Sim  2. Não  9. Não sabe

Problema de coração  1. Sim  2. Não  9. Não sabe

**Q15.** Faz atividade física fora da sua ocupação? 3 vezes / semana ou mais.

- 1- Corrida       2- Caminhada       3- Futebol  
 4- Ginástica       5- Não

## **FORMULÁRIO PARA ENTREVISTA DO ALUNO**

**Q16.** Nome (Nom) : \_\_\_\_\_

**Q17. (Idade):** \_\_\_\_\_ anos completos

**Q18. (Sexo):**  1. Masc.     2. Fem

**Q19. (Cor da pele):**  1. branca     2. Mulato claro     3. Mulato médio     4. Mulato escuro

5. Negro     6. Outro

**Q20.** Faz exercicio fisico regular ?    Sim       Não

Tipo \_\_\_\_\_  1vez/semana     2vezes/sem     3vezes/sem ou mais

**Q21.** Assistência à Televisão e uso do Computador ( horas/dia):

< de 2 horas     2 – 4 horas     4- 6 horas     > 6 horas ou mais

### **Medidas Antropométricas e Pressão Arterial :**

**Q22.** Peso (Peso): \_\_\_\_\_ kg

**Q23.** Altura (Alt): \_\_\_\_\_ m

**Q24.** Índice de Massa Corpórea (Kg/m<sup>2</sup>) (IMC): \_\_\_\_\_

**Q25.** Circunferência abdominal (cm): \_\_\_\_\_

**Q26** Pressão Arterial (PA) :

Medida 1 PAS - \_\_\_\_\_ PAD- \_\_\_\_\_ mmHg

Medida 2 PAS- \_\_\_\_\_ PAD- \_\_\_\_\_ mmHg

Medida 3 PAS- \_\_\_\_\_ PAD- \_\_\_\_\_ mmHg

Média : PAS- \_\_\_\_\_ PAD- \_\_\_\_\_ mmHg

**Q27.** Glicemia de jejum: \_\_\_\_\_ mg/dl

**Q28.** Insulina sérica: \_\_\_\_\_ µIU/l

**Q29.** Colesterol total. ( Colt T) : \_\_\_\_\_ mg/dl

**Q30.** HDL colesterol (HDL-c): \_\_\_\_\_ mg/dl

**Q31.** LDL colesterol (LDL-c): \_\_\_\_\_ mg/dl

**Q32.** Triglicérides (Trig): \_\_\_\_\_ mg/dl

**Q33.** HOMA: \_\_\_\_\_

**Q34.** Quick : \_\_\_\_\_

**Q35.** Peso de Nascimento \_\_\_\_\_

## ASSOCIAÇÃO ENTRE PESO DE NASCIMENTO E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM ADOLESCENTES

Sousa, M.A.C.<sup>1</sup>; Guimarães, I.C.<sup>2</sup>; Daltro, C.<sup>1</sup>; Guimarães, A.C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Curso de Pós-graduação da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública ;

<sup>2</sup> Departamento de Pediatria - Faculdade de Medicina - Universidade Federal da Bahia.

### Resumo

**Fundamento:** Peso ao nascer (PN) é um determinante de risco a médio e longo prazo de fatores de risco cardiovascular.

**Objetivo :** Estudar a associação entre peso ao nascer e fatores de risco cardiovascular em adolescentes de Salvador.

**Métodos:** Estudo de corte transversal com grupos de comparação por PN. Amostra composta de 250 adolescentes, classificados segundo IMC: normal alto ( $\geq p50 < p85$ ), sobrepeso ( $\geq p85 < p95$ ) e obesidade ( $\geq p95$ ). As variáveis de risco para comparação foram: circunferência abdominal, pressão arterial, perfil lipídico, glicemia, insulina sérica, HOMA-RI e síndrome metabólica. Peso de nascimento foi informado pelos pais e classificado como baixo peso ( $PN \leq 2500g$ ), peso normal ( $2500g < PN < 4000g$ ) e alto peso ( $PN \geq 4000g$ ). **Resultados:** Cento e cinquenta e três (61,2%) meninas, idade  $13,74 \pm 2,03$  anos, PN normal 80,8%, baixo PN 8,0% e alto PN 11,2%. Observou-se maior frequência de obesidade (42,9%;  $p=0,005$ ), PAS e PAD elevadas (42,9%;  $p=0,000$  e 35,7%;  $p=0,007$ , respectivamente) e síndrome metabólica (46,4%;  $P=0,002$ ) no grupo com PN alto em relação ao PN normal. Indivíduos de alto PN apresentaram RP para PAS elevada 3,3 (I.C. 95% 1,7-6,4) e para obesidade 2,6 (I.C. 95% 1,3-5,2) em relação aos com PN normal. A CA foi  $83,3 \pm 10,1$  [ $p=0,038$ ] nos adolescentes com alto PN. O perfil lipídico não mostrou diferenças estatisticamente significantes.

**Conclusão:** Os dados sugerem que obesidade, PAS e PAD elevadas e síndrome metabólica na adolescência têm chance significativa de associar-se a alto peso no nascimento.

**Palavras-chave:** Adolescente, Obesidade, Peso ao Nascer, Pressão Arterial, Síndrome Metabólica.

Peso ao nascer (PN) pode ser um determinante de risco, a médio e longo prazo, de sobrepeso/obesidade, diabetes tipo 2 e doença cardiovascular<sup>1,2</sup>.

As evidências sobre o impacto da nutrição intra-uterina no risco cardiovascular subsequente são variadas, com estudos mostrando relação com alto ou com baixo peso ao nascer<sup>2,3,4</sup>. Uma série de estudos mostra que há relação entre PN e risco cardiovascular em adolescentes e adultos com distribuição em U ou J invertido, mostrando maior agregação de fatores de risco em indivíduos com baixo e alto PN<sup>5</sup>.

Indivíduos com alto PN ( $PN \geq 4000G$ ) ou grande para a idade gestacional (GIG), peso de nascimento  $> P90$ , têm maior risco de obesidade medido pelo índice de massa corpórea (IMC), porém com programação para maior massa magra em relação à massa adiposa<sup>6</sup>. Já as crianças com baixo PN têm sido descritas como tendo caracteristicamente tecido muscular pobre e alta preservação de gordura. Este fenótipo persiste além do período pré-natal e pode se associar com aumento da adiposidade central na infância, propiciando maior risco de hipertensão arterial e doenças cardiovasculares (DCV) no adulto<sup>3</sup>. Diante disto, a necessidade de tratamento precoce e mais eficiente nas crianças sob maior risco começa a ser reconhecido nas últimas diretrizes<sup>7,8</sup>.

Existem poucos estudos baseados na população pediátrica brasileira, todos realizados nas regiões Sul e Sudeste<sup>9,10,11</sup>, porém nenhum realizado na região Nordeste, que apresenta maior prevalência de baixo PN, como também marcantes diferenças socioeconômicas e culturais em relação ao Sul e Sudeste do país. O Nordeste devido à fase de transição nutricional cursa com aumento crescente da prevalência de sobrepeso e obesidade<sup>12</sup>, fatores estes que podem exacerbar a importância do alto PN na saúde futura da população. Por isto, este estudo visa avaliar a associação entre peso ao nascer e fatores de risco cardiovascular em uma amostra de adolescentes em Salvador-Ba.

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo de corte transversal, com verificação do peso de nascimento através de documentação médica ou por entrevista com os pais. Foram utilizadas informações contidas no banco de dados de estudo anterior sobre *status* de peso e fatores de risco cardiovascular<sup>13</sup>. Esse estudo teve como população disponível 470 adolescentes, entre 11 e 18 anos, matriculados em escolas públicas e privadas de Salvador-Ba, que participaram do estudo relativo a *status* de peso e fatores de risco.

As escolas selecionadas, por conveniência do tamanho do alunado, acesso para o estudo e facilidades estruturais para a determinação das variáveis propostas, incluíram três escolas particulares e quatro públicas, numa região de classe média. Após a aplicação dos critérios de inclusão de conhecimento do peso de nascimento e assinatura do TCLE, a amostra final foi de 250 estudantes, 150 (60%) da escola privada e 100 (40%) da escola pública, com aproveitamento de 49,9% dos 334 de escolas públicas e de 73,5% dos 136 de escolas privadas, com base na obtenção do peso ao nascer.

**Os critérios de exclusão foram:** Adolescentes que apresentavam necessidades especiais ou patologias que dificultassem a realização das medidas antropométricas.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira-UFBA e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências.

O objeto primário do estudo foi a análise da associação das variáveis de risco cardiovascular, sobrepeso/obesidade, PA elevada, dislipidemia, hiperglicemia, hiperinsulinemia e resistência à insulina (RI), medida pelo HOMA-RI, isolados e agregados com o PN, classificado como baixo PN ( $PN \leq 2500g$ ), PN normal ( $PN > 2500g$  e  $< 4000g$ ) e alto PN ( $PN \geq 4000g$ ), segundo os critérios da OMS<sup>14</sup>.

As medidas antropométricas incluíram peso, altura, índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal (CA).

A altura foi medida com estadiômetro (Leicester), com precisão de 0,1 cm, e o peso com balança digital, com precisão de 0,1 kg. O IMC foi calculado pela fórmula de Quetelet ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) e classificado por idade e gênero como normal alto ( $\geq p50$  e  $< p85$ ), sobrepeso ( $\geq p85$  e  $< p95$ ) e obesidade ( $\geq p95$ )<sup>6,14</sup>. A CA foi aferida na metade entre a porção inferior da última costela e a borda superior da crista ilíaca, no final de uma expiração normal, com fita métrica inelástica. A média aritmética de duas medidas foi considerada para análise. Obesidade central foi definida como  $CA > p75$  para idade e gênero, como proposto por Ferranti e cols.<sup>15</sup>.

A aferição da pressão arterial foi realizada após 5 minutos de repouso, na posição sentada, no membro superior direito apoiado à altura do coração, com tensiômetro de coluna de mercúrio, marca Missouri®. Foram utilizados manguitos com largura de 40% da circunferência do braço, medida no ponto médio entre o cotovelo e o acrômio e comprimento de 80% a 100% dessa medida. Foi registrada a média de três leituras consecutivas, feitas com intervalo de 60 segundos.

A pressão arterial sistólica (PAS) foi determinada na fase I de Korotkoff e a pressão arterial diastólica (PAD) na fase V de Korotkoff, sendo classificada, segundo o *Task Force on "High Blood Pressure in Children and Adolescents from the National High Blood Pressure Education Program"*, como normal ( $< p90$ ), normal alto ( $\geq p90$  e  $< p95$ ), e hipertensão ( $\geq p95$ ), levando em conta idade, gênero e altura. Foi considerado elevado o valor da PA  $\geq p90$ .

As dosagens bioquímicas foram realizadas mediante coleta de amostras de 10 ml de sangue venoso, após jejum mínimo de 12 horas. Após centrifugação, o soro foi

armazenado em freezer, a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Foram dosados: glicemia e os níveis séricos de insulina, CT, HDL-C e TG.

A glicemia foi dosada pelo método enzimático colorimétrico. Foi considerado elevado o valor da glicemia  $\geq 100\text{mg/dL}$ . A insulinemia de jejum foi medida pelo método de eletroquimioluminescência automatizada (ELISA). Os valores de referência foram os preconizados por Reaven *et al.*<sup>16</sup>, em que insulina sérica: normal  $< 15 \mu\text{U/L}$ , limítrofe  $\geq 15$  e  $< 20 \mu\text{U/L}$  e elevada  $\geq 20 \mu\text{U/L}$ .

O ponto de corte utilizado para o diagnóstico de resistência à insulina foi o preconizado por Keskin<sup>17</sup>, HOMA RI  $> 3,16$ . As dosagens do CT, HDL-c e TG foram feitas por métodos enzimáticos, num laboratório de referência. O LDL-c foi calculado pela fórmula Friedwald até TG  $< 400\text{mg/dL}$ . Usou-se como referência os valores propostos pela I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência<sup>8</sup> e o ATPIII modificado por Ferranti<sup>16</sup>, modificado para o ponto de corte da glicemia de jejum de  $110 \text{ mg/dL}$  para  $100\text{mg/dL}$ , como proposto por Grundy<sup>18</sup>. Para o diagnóstico da Síndrome Metabólica foi necessária a satisfação de, pelo menos, três dos cinco critérios: triglicérides  $\geq 100\text{mg/dL}$ ; HDL-C  $< 50\text{mg/dL}$  ( $< 45\text{mg/dL}$  para meninos 15 - 19 anos), glicemia de jejum  $\geq 100\text{mg/dL}$ , circunferência abdominal  $>$  percentil 75 para idade e sexo e pressão arterial  $>$  percentil 90.

O Peso de Nascimento foi obtido junto à família, através do cartão de vacinação e/ou através da declaração de nascido vivo (DNV), todos esses são documentos oficiais, preenchidos na maternidade no dia do nascimento. Para validação dos dados de peso de nascimento, obtidos através de entrevista com os pais, uma amostra randômica de 20% de todas as entrevistas foi repetida, após 6 meses da primeira entrevista, para confirmação dos dados de nascimento. Encontramos um Kapa de 1,0 entre as entrevistas. Comparamos a distribuição de peso de nascimento da amostra com dados

do DATASUS no período de 1994 e 1996, para a região metropolitana de Salvador, confirmando a confiabilidade dos dados<sup>19</sup>. O peso de nascimento foi dividido, da seguinte forma: baixo peso ao nascer, peso de nascimento  $\leq 2500\text{g}$ ; peso de nascimento normal, peso de nascimento  $> 2500$  e  $< 4000\text{g}$ ; alto peso ao nascer, peso de nascimento  $\geq 4000\text{g}$ <sup>20</sup>.

## **ANÁLISE ESTATÍSTICA**

As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão. A normalidade da distribuição das variáveis foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas foram expressas em percentuais.

### **Testes estatísticos**

A comparação, entre os grupos de peso de nascimento, das médias das variáveis idade, IMC, CA, PAS, PAD, glicemia, insulina e perfil lipídico foi feita pela ANOVA, e a dos percentuais das variáveis categorizadas IMC, CA, PAS, PAD, perfil lipídico e glicêmico entre dois grupos, pelo teste do Qui-quadrado de Pearson. Foi utilizada a regressão logística múltipla, para determinar a independência da influência de variáveis associadas ao desfecho peso ao nascer, identificadas pela análise bivariada. Adotou-se valores de  $p < 0,1$  para análises bivariadas e  $p < 0,05$  para a regressão logística. O PN foi dividido em quartis para a análise de correlação de Pearson. Valores de  $p$  menores do que 5% ( $p < 0,05$ ) foram considerados significantes. Os dados foram analisados pelo programa *Statistical Package for the Social Science (SPSS)* versão 12.0®.

## **Resultados**

As principais características demográficas, antropométricas e clínicas da amostra final de 250 adolescentes, distribuídos em grupos segundo o sexo, são mostradas na tabela 1.

A amostra total mostrou idade média de  $13,7 \pm 2,0$  anos e predominância significativa do sexo feminino (61,2% *versus* 38,8%,  $p < 0,001$ ). As mulheres mostraram idade significativamente mais elevada ( $p = 0,026$ ) e os homens maior peso ao nascer ( $p = 0,046$ ), IMC Z score ( $p < 0,001$ ), CA ( $p = 0,010$ ) e PAS ( $P = 0,002$ ). A distribuição de cor da pele foi similar entre os sexos, com 53,6% de não brancos.

As principais características, segundo o *status* de peso ao nascer, estão ilustradas na Tabela 2. De acordo com o peso ao nascer, a amostra ficou distribuída em 20 (8,0%) adolescentes com baixo peso, 202 (80,8%) com peso normal e 28 (11,2%) com alto peso ao nascer, proporção compatível com a distribuição global da população baiana, com base nos dados do DATASUS<sup>19</sup>.

A idade não diferiu entre os grupos, mas houve predominância feminina significativa no grupo de peso normal (60,4% *versus* 39,6%,  $p = 0,006$ ). No grupo com alto peso, as médias do IMC ( $26,0 \pm 4,0 \text{ Kg/m}^2$  *versus*  $24,6 \pm 4,0 \text{ Kg/m}^2$ ,  $p = 0,002$ ), CA ( $83,3 \text{ cm} \pm 10,1$  *versus*  $78,5 \text{ cm} \pm 9,4$ ;  $p = 0,013$ ), PA sistólica ( $113,5 \pm 12,3 \text{ mmHg}$  *versus*  $108,6 \pm 12,0 \text{ mmHg}$ ;  $p = 0,047$ ) e PA diastólica ( $72,5 \pm 10,8 \text{ mmHg}$  *versus*  $68,1 \pm 9,0 \text{ mmHg}$ ;  $p = 0,017$ ) foram significativamente mais elevadas em relação ao grupo com peso normal, mas não diferiram do grupo com baixo peso. A média de IMC Z score mostrou diferença significativa entre os grupos ( $p = 0,013$ ), sendo significativamente mais elevada no alto PN, em comparação com o PN normal ( $2,52$  *versus*  $1,90$ ;  $p = 0,009$ ).

Os alunos de escola pública caracterizaram-se por percentual de baixo peso e alto peso ao nascer superior aos de escola particular (10,7% *versus* 4,0% e 13,3% *versus* 8,0% respectivamente), porém sem significância estatística.

A Tabela 3 ilustra as médias das frações lipídicas, glicemia, insulina e HOMA-RI, as quais não diferiram significativamente em função do peso ao nascer. Apesar disto, vale a pena assinalar dois aspectos: 1) as médias decrescentes do HDL-C ( $52,4 \pm 14,4 \text{ mg/dL}$ ,

49,2±11,9mg/dL e 47,2±8,3mg/dL) do baixo para o alto peso, respectivamente, e os valores médios do colesterol total ( $167,5 \pm 24,4$ ,  $162,4 \pm 30,1$  e  $167,2 \pm 36,7$ ) e relação TG/ HDL-C ( $2,01 \pm 1,27$ ;  $1,96 \pm 1,37$ ;  $1,98 \pm 0,85$ ), mostrando distribuição de curva em U e os valores da insulina sérica ( $8,8 \pm 6,1$ ;  $8,1 \pm 5,7$ ;  $9,7 \pm 9,3$ ) e HOMA-RI ( $1,8 \pm 1,0$ ;  $1,7 \pm 1,2$ ;  $2,1 \pm 2,2$ ), distribuindo-se segundo um J.

A tabela 4 mostra a proporção de variáveis clínicas e metabólicas alteradas segundo o peso ao nascer. Os adolescentes de alto peso ao nascer quando comparados aos de peso normal apresentaram prevalência significativamente mais elevada de obesidade (42,9% *versus* 19,3%;  $p=0,005$ ), IMC Z score maior que 2 (64,3% *versus* 42,1%;  $p=0,027$ ) e PAS e PAD elevadas ( $>p90$  para idade, sexo e altura) (42,9% *versus* 15,3%;  $p=0,0001$ , e 35,7% *versus* 12,9%,  $p=0,002$ , respectivamente); e quando comparados com os de baixo peso, a PAS mostrou tendência a ser mais elevada (42,9% *versus* 20,0%,  $P=0,082$ ). Vale também destacar, os percentuais crescentes de HDL-C, CNHDL, hiperinsulinemia e HOMA-RI entre o baixo peso, peso normal e alto peso, apesar da ausência de significância das diferenças.

A tabela 5 mostra o comportamento dos critérios diagnósticos de síndrome metabólica propostos por Ferranti<sup>16</sup> e modificados por Grundy<sup>18</sup>, em relação ao peso ao nascer. Todos os cinco critérios são mais prevalentes no grupo com alto peso, porém somente a PAS elevada se mostra-se significativamente mais freqüente em comparação com o peso normal (42,9% *versus* 15,3%,  $p=0,001$ ) e com tendência à significância em relação ao grupo com baixo peso (42,9% *versus* 15,0%,  $p=0,082$ ). Na mesma tabela observa-se, também, prevalência significativamente elevada da agregação de critérios de síndrome metabólica naqueles com alto peso quando comparados aos com peso normal (46,4% *versus* 18,3%,  $p=0,002$ ), diferindo significativamente no percentual de agregação de três fatores de risco cardiometabólico pelos primeiros, como ilustra o Gráfico 1. Este poder

aglutinador daqueles com alto PN fica, também, claramente ilustrado pela comparação das médias do número de critérios de SM, em cada grupo de peso:  $1,50 \pm 1,28$  no baixo PN,  $1,40 \pm 1,16$  no PN normal e  $2,11 \pm 1,32$  no alto PN ( $p=0,014$ ) (gráfico 2).

Os adolescentes de alto PN apresentaram razão de prevalência (RP) em relação aos de PN normal de: PAD  $\geq$  P 90: 2,99 (IC 95% 1,51-5,95;  $p=0,001$ ); PAS  $\geq$  P 90: 3,26 (IC 95% 1,67-6,38;  $p=0,001$ ); IMC  $\geq$  P 95: 2,63 (IC 95% 1,33-5,20;  $p=0,013$ ); síndrome metabólica: 3,12 (IC 95% 1,59-6,11;  $p=0,002$ ); CA  $>$  P 75: 1,77 (IC 95% 0,87-3,60;  $p=0,109$ ).

Em razão da relevância clínica e significância estatística, foram incluídas no modelo da regressão logística multivariada, as seguintes variáveis: PAS  $\geq$  P 90, PAD  $\geq$  P 90, IMC  $\geq$  P 95, síndrome metabólica e CA  $>$  P 75. A regressão logística multivariada indicou que os adolescentes de alto PN têm probabilidade de 3,21 (IC 95% 1,3-7,9;  $p=0,011$ ) de apresentarem PAS  $\geq$  P 90 e tendência de obesidade central com probabilidade de 2,20 (IC 95% 0,90-5,36;  $p=0,082$ ) em relação ao PN normal.

Como as correlações entre PN e os fatores de risco cardiovascular não são lineares, mas em forma de U ou J invertido, para realizar as análises de correlação de Pearson, amostra foi dividida em quartis. Foi agrupado o primeiro e segundo quartil e o terceiro e quarto quartil para realização das análises. O quarto quartil também foi analisado de forma independente, por ser o que apresentava maior número de correlações significantes (Tabela 6).

## **Discussão**

De acordo com a revisão de literatura, esta é a primeira evidência da associação do efeito do crescimento intra-uterino na agregação de fatores de risco cardiovascular em uma amostra de adolescentes da região norte-nordeste do Brasil.

O presente estudo mostrou que no grupo de adolescentes com alto PN a chance de PA elevada, obesidade e SM foi duas a três vezes maior do que naqueles com PN normal, sugerindo que o excesso de peso fetal pode, por si só, pode predispor a distúrbios metabólicos na adolescência. Além disto, mostrou aumento da PAS como variável independente associada ao alto PN, sugerindo que sua elevação, pode ser influenciada por alteração intra-uterina ou na primeira infância do mecanismo regulatório da PA.

Não foi possível estabelecer uma diferença significativa no percentual de anormalidade de algumas variáveis de risco entre adolescentes com baixo PN e PN normal, como referido por outros estudos<sup>1-3,5</sup>. Porém, a análise dessas variáveis de risco mostra que algumas delas se distribuíram, pelos três grupos de PN, segundo curva em U, J ou linearmente. Assim, a CA, PAD>p90, colesterol total e TG apresentaram percentual de anormalidade distribuído segundo curva em U ou J, enquanto os percentuais de HDL-C baixo, insulina sérica e HOMA-RI mostraram valores crescentes entre o baixo e alto peso, sugestivos de efeitos metabólicos decorrentes do alto peso ao nascer. Estes dados sugerem, claramente, nestes adolescentes, propensão do alto PN em cursar com distúrbios metabólicos mais intensos<sup>21</sup>. Como referendado pela elevada média de critérios de SM nos adolescentes de alto PN, cerca de 1,8 vezes maior que nos normais e 1,6 vezes nos com baixo PN.

Nesta amostra de adolescentes, um fator concorrente para a baixa frequência dos distúrbios metabólicos relativo ao baixo PN, pode estar ligado à maior dificuldade de obter o PN das mães de alunos das escolas públicas, este dado só foi obtido em 44,9% deles, provavelmente de famílias com melhor estrutura socioeconômica e, portanto, com menor chance de restrição fetal intra-uterina. Na população disponível inicial de 470 adolescentes, a relação de alunos de escola pública para privada era cerca de 2,5 vezes maior, caindo para 1,5 após a obtenção do PN. Um outro fator limitante diz respeito à

ausência de informações relativas às características maternas, principalmente no que concerne à idade gestacional e condições pré-natais relacionadas ao peso materno.

Dentro destas limitações, contudo, a validade dos dados deste estudo é reforçada pela média de idade dos adolescentes, semelhante entre os grupos de peso ao nascer, e pela proporcionalidade dos grupos de PN que corresponde à da população de Salvador-Ba na década de noventa<sup>18</sup>. A predominância global do gênero feminino (F/M=1,6) é de se esperar numa seleção por voluntariado, quando frequentemente ocorre uma participação mais efetiva deste gênero. A distribuição da frequência do grupo racial está de acordo com a estratificação étnico-social da população de Salvador, com predominância de não brancos.

Em conclusão, este estudo revela que, em determinadas amostras de adolescentes, os indivíduos de peso ao nascer  $\geq 4000\text{g}$  podem resultar em elevada prevalência de síndrome metabólica na adolescência, despontando a elevação da PAS como principal fator de risco cardiovascular. Estudos prospectivos, a partir do pré-natal, são importantes para o esclarecimento do complexo mecanismo de adaptação do organismo às restrições ou excessos do crescimento fetal, como meio mais eficiente de garantir um desenvolvimento metabólico saudável.

## Referências Bibliográficas

1. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995; 311: 171-174.
2. Barker DJP & Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition and ischaemic heart disease in England and Wales; *Lancet*, 1:1077-81, 1986.
3. WHO. World Health Organization . Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Disease. Disponível em : <http://www.fao.org/docrep/005/AC911E/AC911E00.HTM>. Acessado em 13 de outubro de 2008. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/ FAO expert consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 916:1-149, 2003.

4. Wang X, Liang L, Junfen FU, Lihong DU. Metabolic Syndrome in Obese Children Born Large for Gestational Age. *Indian J Pediatr.* 74:561-5, 2007.
5. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of In Utero and Early-Life Conditions on adult health and disease. *N Engl J Med*, 359:61-73, 2008.
6. Singhal A, Wells J, Cole TJ, Fewtrell M e Lucas A. Programming of lean body mass: a link between birth weight, obesity, and cardiovascular disease? *Am J Clin Nutr* 77:726–30, 2003.
7. McCrindle, BW; Urbina, EM; Dennison, BA; Jacobson, MS; Steinberger, J; Rocchini, AP; Hayman, LL; Daniels, SR. Drug Therapy of High-Risk Lipid Abnormalities in Children and Adolescents: A Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, With the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*, 115:1948-1967; 2007.
8. SBC- Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arq Bras Cardiol*, vol. 85, supl. VI, Dezembro 2005.
9. Araújo CL, Hallal PC, Nader GA, Neutzling MB, Vieira MF, Menezes AMB e Victora CG. Effect of birth size and proportionality on BMI and skinfold thickness in early adolescence: prospective birth cohort study. *Eur J Clin Nutr.* advance online publication 27 February 2008.
10. Menezes AMB, Hallal PC, Horta BL, Araújo CLP, Vieira MF, Neutzling M, Barros FC, e Victora CG. Size at Birth and Blood Pressure in Early Adolescence: A Prospective Birth Cohort Study. *Am J Epidemiol* 165:611–6, 2007.
11. Monteiro PO, Victora CG, Barros FC, Monteiro LM. Birth size, early childhood growth, and adolescent obesity in a Brazilian birth cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27: 1274-82, 2003.
12. Batista Filho M & Rissin A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. *Cad. Saúde Pública*, 19: S181-S191, 2003.
13. Guimarães, ICB; Almeida AM; Santos AS; Barbosa DBV; Guimarães AC. Pressão Arterial: Efeito do Índice de Massa Corporal e da Circunferência Abdominal em Adolescentes. *Arq Bras Cardiol*;90:426:432;2008.
14. WHO. World Health Organization. Expert group on prematurity. Final report. Technical report, series 27. Geneva: *World Health Organization*, 1950.
15. Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents. Findings from the third national health and nutrition examination survey. *Circulation*, 110:2494-2497, 2004.

16. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-607, 1988.  
Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-607, 1988.
17. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*, 115(4):e500-3, 2005.
18. Grundy, SM. Diagnosis and management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 112:2735-52, 2005.
19. DATASUS. Indicadores e dados básicos 2007. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2007/matriz.htm>. Acessado em 20 de novembro de 2008.
20. WHO. World Health Organization. Expert group on prematurity. Final report. Technical report, series 27. Geneva: *World Health Organization*, 1950.
21. Dabalea D, Pettitt DJ, Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH e Knowler WC. Birth weight, type 2 diabetes, and insulin resistance in Pima Indian children and young adults. *Diabetes Care*, 22:944-50, 1999.

Tabela 1: Características demográficas, antropométricas e da pressão arterial de uma amostra de adolescentes, segundo o sexo.

Variáveis N(%)	Total 250 (100)	Masculino 97 (38,8)	Feminino 153 (61,2)*
<b>Idade (média ± dp)</b>	13,7 ± 2,0	13,4 ± 2,0	14,0 ± 2,1†
<b>Peso de nascimento</b>			
<b>Peso nasc (média± dp)</b>	3292,3 ± 623,8	3388,4 ± 569,4	3231,3 ± 650,4‡
<b>Peso nasc Z score</b>	00,0	-0,0036 ± 1,29	-0,1031 ± 1,38
<b>Baixo PN</b>	20 (8,0)	5 (5,2)	15 (9,8)
<b>PN normal</b>	202 (80,8)	80 (82,5)	122 (79,7)
<b>Alto PN</b>	28 (11,2)	12 (12,4)	16 (10,5)
<b>Cor da pele</b>			
<b>Branco</b>	116 (46,4)	45 (46,4)	71 (46,4)
<b>Não branco</b>	134 (53,6)	52 (53,6)	82 (53,6)
<b>Escola</b>			
<b>Pública</b>	150 (60)	52 (53,6)	98 (64,1)
<b>Particular</b>	100 (40)	45 (46,4)	55 (35,9)
<b>Dados antropométricos e pressão arterial</b>			
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,0 ± 3,7	24,4±4,0	23,8±3,4
<b>IMC Z score</b>	1,98 ±1,04	2,29 ±1,18	1,78 ± 0,89§
<b>CA (cm)</b>	79,2±9,6	81,1±10,6	78,0±8,7 //
<b>PAS (mmHg)</b>	109,5±12,0	112,5±12,8	107,5±11,1 #
<b>PAD (mmHg)</b>	68,7±9,3	69,2±9,3	68,3 ± 9,3

Dados: (N [%]). Abreviaturas: IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; PAS:- pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. Estatística: Masculino vs Feminino; \*p=0,001; † p=0,026, ‡ p=0,046; §p=0,000; //p=0,010; # p=0,002.

**Tabela 2:** Características demográficas, antropométricas e da pressão arterial de uma amostra de adolescentes, segundo o peso de nascimento.

Variáveis	Total	Baixo Peso $\leq 2500g$	Peso Normal $> 2500g \text{ e } < 4000g$	Alto Peso $\geq 4000g$
N(%)	250	20 (8,0)	202 (80,8)	28 (11,2)
Idade, média± dp	13,7±2,0	14,3±2,1	13,7±2,1	13,7±1,9
Peso Nasc, média± dp	3292,3±623,8	2027,0±481,4	3271,1±358,9	4348,8±346,0
<b>Gênero, n(%)</b>				
Masculino	97 (38,8)	5(25,0)	80 (39,6)	12 (42,9)
Feminino	153 (61,2)*	15(75,0)	122 (60,4) *	16 (57,1)
<b>Cor da pele, n(%)</b>				
Branco	116(46,4)	8(40,0)	99(49,0)	9(32,1)
Não branco	134(53,6)	12(60,0)	103(51,0)	19(67,9)
<b>Escola,n(%)</b>				
Pública	150(60)†	16(10,7)	114(76,0)	20(13,3)
Particular	100(40)	4(4,0)	88(88,0)	8(8,0)
<b>Dados Antropométricos e Pressão Arterial ( média±dp)</b>				
IMC (Kg/ M <sup>2</sup> )	24,0±3,7	24,4±3,4	24,6±4,0 ‡	26,0±4,0 ‡
CA (cm)	79,2±9,6	80,3±9,2	78,5±9,4 ¶	83,3±10,1¶
PAS (mmHg)	109,5±12,0	112,0±11,1	108,6±12,0 #	113,5±12,3#
PAD (mmHg)	68,7±9,3	69,4±9,3	68,1±9,0 **	72,5±10,8**
IMC Z score	1,98±1,04	1,97±1,01	1,90±1,01	2,52±1,04

Abreviaturas: IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; PAS : pressão arterial sistólica; PAD : pressão arterial diastólica . Estatística: \*Masculino versus Feminino: Total,  $p < 0,001$ , Peso Normal,  $p < 0,006$ ; †Pública versus Privada: Total,  $p = 0,003$ ; Dados Clínicos(Alto Peso versus Peso Normal) : ‡  $p = 0,002$ ; ¶  $p = 0,013$  ; # $p = 0,047$ ; \*\*  $p = 0,017$

Tabela 3: Características laboratoriais, segundo o peso de nascimento.

<b>Variáveis</b>	<b>Total</b>	<b>Baixo Peso</b> $\leq 2500g$	<b>Peso Normal</b> $>2500g$ e $<4000g$	<b>Alto Peso</b> $\geq 4000g$ .
N	250	20 (8,0)*	202 (80,8)*	28 (11,2)*
mg/dL				
<b>Colesterol Total</b>	163,4 $\pm$ 30,5	167,5 $\pm$ 24,4	162,4 $\pm$ 30,1	167,2 $\pm$ 36,7
<b>HDL-C</b>	49,2 $\pm$ 11,8	52,4 $\pm$ 14,4	49,2 $\pm$ 11,9	47,2 $\pm$ 8,3
<b>LDL-C</b>	96,8 $\pm$ 26,7	96,4 $\pm$ 25,7	96,0 $\pm$ 25,9	102,0 $\pm$ 33,0
<b>Triglicérides</b>	89,5 $\pm$ 55,5	93,7 $\pm$ 41,0	89,1 $\pm$ 59,1	89,8 $\pm$ 35,4
<b>CnãoHDL</b>	109,2 $\pm$ 28,1	108,8 $\pm$ 27,0	108,4 $\pm$ 27,2	114,7 $\pm$ 34,6
<b>TG/HDL</b>	1,97 $\pm$ 1,31	2,01 $\pm$ 1,27	1,96 $\pm$ 1,37	1,98 $\pm$ 0,85
<b>Glicemia</b>	86,4 $\pm$ 7,15	86,05 $\pm$ 7,35	86,42 $\pm$ 7,01	86,50 $\pm$ 8,26
<b>Insulina(<math>\mu</math>UI/L)</b>	8,31 $\pm$ 6,10	8,82 $\pm$ 4,24	8,07 $\pm$ 5,70	9,67 $\pm$ 9,27
<b>HOMA-RI</b>	1,73 $\pm$ 1,32	1,81 $\pm$ 0,95	1,67 $\pm$ 1,19	2,09 $\pm$ 2,17

\* Dados:(N[%]). Abreviaturas: CT:colesterol total, HDL-C: HDL colesterol,; LDL-C: LDL colesterol, TG; triglicérides, CnãoHDL: colesterol não HDL, HOMA-RI: modelo homeostático para o diagnóstico de resistência à insulina.

Tabela 4: Percentuais de valores alterados de variáveis clínicas e metabólicas segundo o peso de nascimento.

Variáveis	Total	Baixo Peso ≤2500g	Peso Normal > 2500g e < 4000g	Alto Peso ≥ 4000g
n (%)	250	20 (8,0)*	202 (80,8)*	28 (11,2)*
<b>Dados antropométricos, n(%)</b>				
CA > P75	117 (46,8)	11 (55,0)	89 (44,1)	17 (60,7)
<b>IMC atual</b>				
Normal-alto	113 (45,2)	9 (45,0)	97 (48,0)	7 (25,0)
Sobrepeso	82 (32,8)	7 (35,0)	66 (32,7)	9 (32,1)
Obeso	55 (22,0)	4 (20,0)	39 (19,3)	12 (42,9) †
IMC Z escore ≥1	197 (78,8)	16 (80,0)	156 (77,2)	25 (89,3)
IMC Z escore ≥2	112 (44,8)	9 (45,0)	85 (42,1)	18 (64,3)//
<b>Dados clínicos</b>				
PAS > p90	46 (18,4)	3(15,0)	31 (15,3)	12 (42,9) ‡#
PAD > p90	40(16,0)	4(20,0)	26(12,9)	10(35,7) §
<b>Perfil Metabólico, n(%)</b>				
CT > 170mg/dl	96(38,4)	9(45,0)	76(37,6)	11(39,3)
HDL baixo*	135(54,0)	9(45,0)	109(54,0)	17(60,7)
LDL > 110mg/dl	72(28,8)	7(35,0)	57(28,2)	8(28,6)
TG ≥ 100mg/dl	69(27,6)	7(35,0)	51(25,2)	11(39,3)
ñHDL-C> 160mg/dl	8(3,2)	0(0,0)	6(3,0)	2(7,1)
Glicemia ≥ 100mg/dl	5(2,0)	1(5,0)	2(1,0)	2(7,1)
Insulina > 15µUI/L	26(10,4)	1(5,0)	20(10,0)	5(17,9)
HOMA-RI > 3,16	25(10,0)	1(5,0)	19(9,5)	5(17,9)

\* Dados: (N [%]). HDL baixo= < 50mg/dl, exceto para meninos de 15 à 19 anos, <45mg/dl. Abreviaturas: IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; PAS:- pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CT: colesterol total; HDL-C: HDL colesterol; LDL-C: LDL colesterol; TG: triglicérides; C não HDL: colesterol não HDL. Estatística; † p=0,005, //p=0,027; ‡p<0,001, §p=0,002, ; # (alto peso versus baixo peso, p=0,082).

**Tabela 5: Distribuição percentual dos critérios diagnósticos de Síndrome Metabólica<sup>1</sup> segundo o peso ao nascer.**

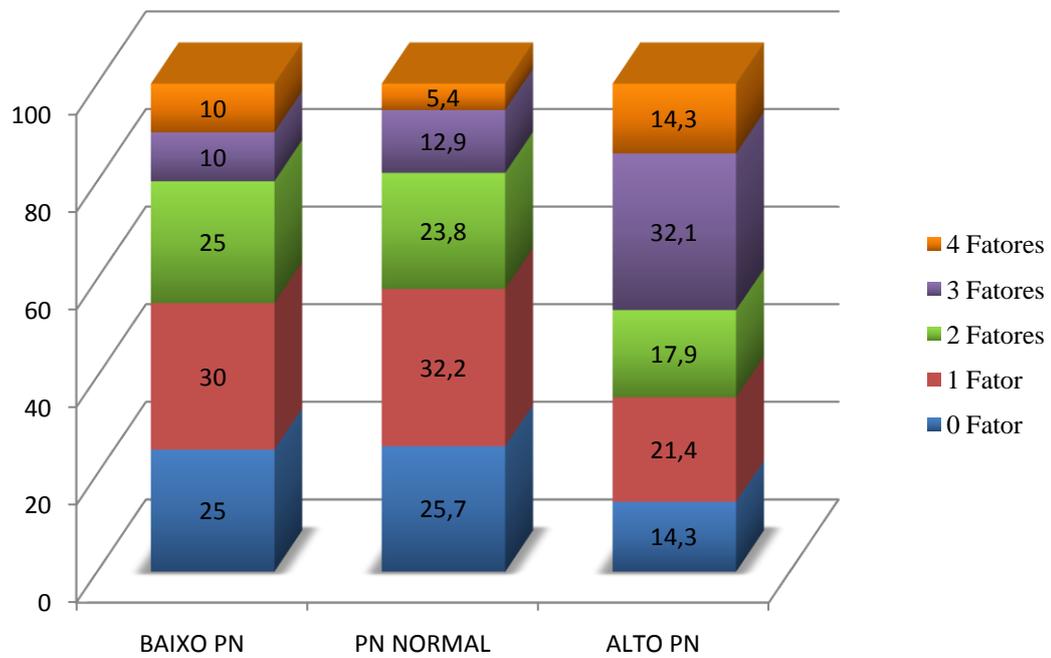
<b>N=250</b>	<b>Total</b>	<b>Baixo Peso</b>	<b>Peso Normal</b>	<b>Alto Peso</b>
<b>Critérios</b>	<b>(250[100])*</b>	<b>(20[8])*</b>	<b>(202[80,8])*</b>	<b>(28[11,2])*</b>
PAS > P90	46(18,4)	3 (15)	31 (15,3)	12(42,9)†
CA > P75	117(46,8)	11(55)	89 (44,1)	17 (60,7)
HDL-C < 50 mg/dl	135(54)	9 (45)	109(54,2)	17 (60,7)
TG ≥ 100 mg/dl	69(27,6)	7 (35)	51 (25,4)	11 (39,3)
Glicemia ≥ 100 mg/dl	5(2)	1 (5)	2 (1)	2 (7,1)
<b>Número de critérios de Síndrome Metabólica</b>				
Nenhum critério	61(24,4)	5 (25)	52 (25,7)	4 (14,3)
1 critério	77(30,8)	6(30)	65(32,2)	6(21,4)
2 critérios	58(23,2)	5(25)	48(23,8)	5(17,9)
3 ≥ critérios (SM)**	54(21,6)	4 (20)	37 (18,3)	13 (46,4)§
(Sind. Metabólica)				

\*Dados: (N [%]); † p=0,001 ; §p=0,002 (alto peso versus peso normal. \*\* Diagnóstico de SM segundo os critérios de Ferranti modificado por Grundy. Abreviaturas critérios de peso ao nascer: idênticos às das tabelas anteriores. PAS - pressão arterial sistólica; CA – circunferência abdominal 1-Ferranti (2004) modificado por Grundy (2005).

Tabela 6: Correlação entre fatores de risco cardiovascular e quartis de peso ao nascer.

QUARTIS DE PESO AO NASCER (g)	1º quartil + 2º quartil		3º quartil + 4º quartil		4º quartil	
	PN ≤ 3299g		PN ≥ 3300g		PN ≥ 3657g	
	R	p	R	p	R	p
IMC Z ESCORE	-0,031	0,737	0,287	0,001	0,254	0,046
Nº DE FATORES DE RISCO DE SM	-0,059	0,517	0,206	0,022	0,285	0,025
PAD	-0,231	0,011	0,166	0,067	0,306	0,015
PAS	-0,252	0,005	0,141	0,119	0,247	0,053

Abreviaturas: IMC- índice de massa corporal; SM- síndrome metabólica; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica.



**Gráfico 1 : Proporção de número de fatores de risco de Síndrome Metabólica de acordo com o peso ao nascer.**

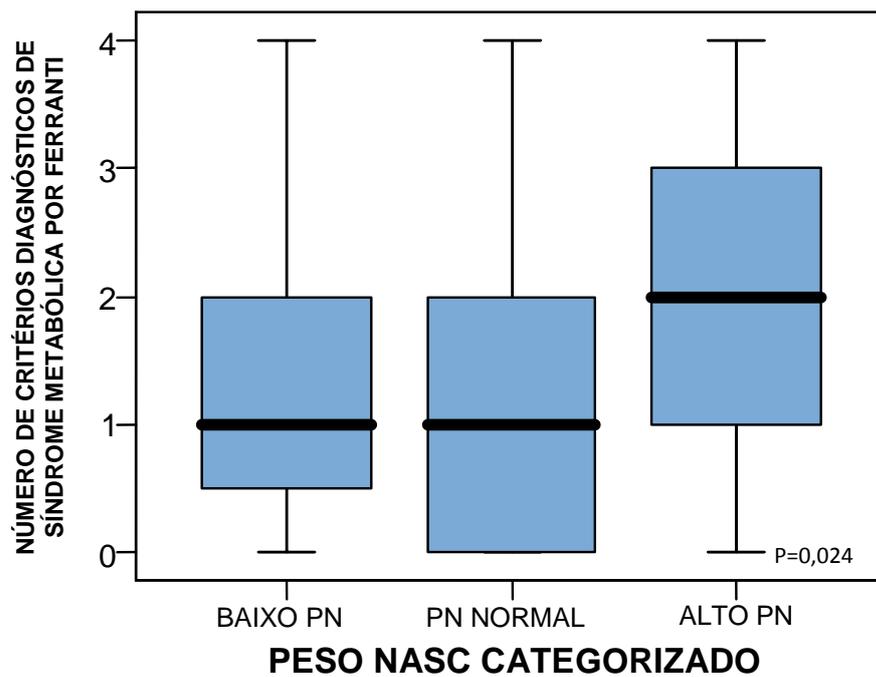


Gráfico 2: Mediana e desvio-padrão de critérios diagnósticos de Síndrome Metabólica, segundo Ferranti, de acordo com o peso ao nascer.