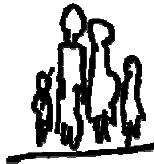


**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**PERFIL LIPÍDICO NA ADOLESCÊNCIA:**  
**EFEITO DE EXPOSIÇÕES PRÉ-NATAIS E NEONATAIS**  
**COORTE DE NASCIMENTOS DE 1982, PELOTAS, BRASIL**



**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**María Clara Restrepo Méndez**

**Pelotas, 2008**

**María Clara Restrepo Méndez**

**PERFIL LIPÍDICO NA ADOLESCÊNCIA:  
EFEITO DE EXPOSIÇÕES PRÉ-NATAIS E NEONATAIS  
COORTE DE NASCIMENTOS DE 1982, PELOTAS, BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências (área de concentração: Epidemiologia do Ciclo Vital).

**Orientador**

**Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta**

**Pelotas, 2008**

R438p Restrepo Méndez, Maria Clara

Perfil lipídico na adolescência: efeito de exposições pré-natais e neonatais : coorte de nascimentos de 1982, Pelotas, Brasil / Maria Clara Restrepo Méndez ; orientador Bernardo Lessa Horta. – Pelotas : Universidade Federal de Pelotas, 2008.

131 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pelotas ; Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, 2008.

1. Epidemiologia 2. Lipídios 3. Adolescentes I. Título.

CDD 614.4

Ficha catalográfica: M. Fátima S. Maia CRB 10/1347

**Banca examinadora**

Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta (orientador)

Universidade Federal de Pelotas

Prof<sup>a</sup>. Dra. Iná da Silva dos Santos

Universidade Federal de Pelotas

Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Teresa Anselmo Olinto

Universidade do Vale do Rio dos Sinos

Ao meu pai, Tibério Restrepo (*in memoriam*).

*“Hallo!” said Piglet, “what are you doing?”*

*“Hunting” said Pooh.*

*“Hunting what?”*

*“Tracking something” said Winnie-the-Pooh very mysteriously.*

*“Tracking what?” said Piglet, coming closer.*

*“That’s just what I ask myself. I ask myself, what?”*

*“What do you think you’ll answer?”*

*“I shall have to wait until I catch up with it” said Winnie-the-Pooh.*

*A.A. Milne. Winnie-the-Pooh.*

## **Agradecimentos**

Ao Bernardo, por sua orientação, dedicação e paciência.

Aos professores do programa de Pós-Graduação, pelo que foi ensinado.

À Margarete, pela generosidade.

Aos meus colegas de mestrado, pelos belos momentos.

Ao David, por sua amizade e bondade.

À Janaína, à Verinha, ao Giancarlo, ao Samuel e à Elaine, pelo carinho.

À equipe do Centro de Pesquisas Epidemiológicas, pela amabilidade.

A todos os que compõem a Coorte de Nascimentos de 1982, pelo consentimento.

A minha mãe e irmãs, pelo amor e constante apoio.

Ao Ferney, pela incondicionalidade.

À Wellcome Trust, pela concessão da bolsa de estudos.

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	9
1. PROJETO DE PESQUISA	
1. Introdução	12
2. Revisão da literatura	14
3. Justificativa	45
4. Marco teórico	47
5. Objetivos	59
6. Hipóteses	59
7. Metodologia	60
8. Aspectos éticos	73
9. Cronograma	73
10. Referências	74
2. TRABALHO DE CAMPO	85
3. ARTIGO	88
4. NOTA PARA IMPRENSA LOCAL	110
ANEXOS	112
Anexo A Questionário Estudo Perinatal 1982	
Anexo B Questionário Acompanhamento 2000	
Anexo C Instruções formatação artigo	



## INTRODUÇÃO

O Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia (PPGE), da Universidade Federal de Pelotas, desenvolvido no Centro de Pesquisas Epidemiológicas (CPE), objetiva habilitar os alunos em pesquisa na área da saúde, propiciar a utilização dos métodos epidemiológicos em estudos nas diferentes áreas da saúde dos indivíduos e instrumentalizá-los para realizar tais pesquisas com grande rigor científico.

Ao longo dos anos o CPE tem desenvolvido estudos com três coortes de nascimentos em Pelotas. A primeira delas foi iniciada em 1982 e seguida por outras duas, as de 1993 e 2004. Estes estudos permitem aos pesquisadores avaliar, de modo longitudinal, os efeitos das exposições precoces nos indivíduos sobre o processo de saúde e doença. Alguns alunos de mestrado e doutorado do PPGE desenvolvem seus trabalhos com os integrantes destas coortes através de dados coletados por eles.

O presente trabalho foi desenvolvido como parte do mestrado em Epidemiologia, área de concentração em Estudos de Ciclo Vital; a qual faz parte do projeto *Major Awards for Latin America on Health Consequences of Population Change* financiado pela Fundação *Wellcome Trust*.

O projeto de pesquisa foi iniciado no mês de março de 2007 e concluído no mês de setembro de 2008 e utilizou dados pertencentes ao estudo de coorte de nascimento de 1982.

Conforme o regimento do Programa, a presente dissertação de mestrado está composta dos seguintes itens:

**1. Projeto de pesquisa:** Defendido no mês de setembro de 2007. A presente versão incorpora as modificações sugeridas pela banca examinadora e modificações que foram realizadas ao longo do desenvolvimento da pesquisa.

**2. Trabalho de campo:** conforme determinado para os mestrandos cuja área de concentração foi desenvolvida em Estudos de Ciclo Vital.

**3. Artigo original:** Com o título: *Perfil lipídico na adolescência: Efeito das exposições pré-natais e neonatais*. O artigo será submetido à publicação na revista Cadernos de Saúde Pública.

**4. Nota para imprensa local:** Resumo com os principais resultados a ser enviado para imprensa local.

Alguns dos resultados do presente projeto foram apresentados na modalidade de comunicações coordenadas no XVIII Congresso Mundial de Epidemiologia e VII Congresso Brasileiro de Epidemiologia que foi realizado na cidade de Porto Alegre em setembro de 2008.

## **1. PROJETO DE PESQUISA**

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são uma das principais causas de óbito em adultos, ocasionando, em todo o mundo, cerca de 17 milhões de óbitos a cada ano.<sup>1</sup> Atualmente, 80% da carga global de óbitos por DCV ocorre em países de média e baixa renda.<sup>2</sup> Murray e Lopez (1996) estimam que em 2020 as DCV serão a principal causa de óbito e invalidez no mundo.<sup>2</sup> No Brasil, as DCV são responsáveis por mais de um terço das mortes, sendo a principal causa de óbito em adultos.<sup>3</sup> Além dos custos humanos, o impacto econômico é enorme. A ocorrência em idades precoces leva a um aumento nos anos perdidos de vida produtiva.<sup>2</sup>

A etiologia das DCV é multi-fatorial, com componentes genéticos, ambientais e sociais.<sup>4-7</sup> A patologia básica responsável pelas complicações das DCV é a aterosclerose, processo inflamatório que se caracteriza por lesões espessadas e endurecidas das artérias.<sup>8</sup> Esta inflamação pode ser devida a fatores crônicos e comuns como a dislipidemia, que é caracterizada como uma concentração anormal de lipídios e/ou lipoproteínas no sangue.<sup>9,10</sup>

Alguns estudos têm constatado que as dislipidemias e a aterosclerose começam na infância e apresentam efeitos aditivos até a idade adulta.<sup>9, 11-14</sup> De acordo com análises histopatológicas, as primeiras lesões que aparecerem no endotélio das artérias de grande e pequeno calibre são as estrias lipídicas (acumulação focal de gordura), que são evidentes desde os três anos de idade. Estas podem evoluir para placas fibrosas na adolescência e, posteriormente, para placas calcificadas na vida adulta. A presença e extensão das lesões ateroscleróticas na autópsia de crianças e adultos jovens correlacionam-se positivamente com fatores de risco estabelecidos, como o colesterol de baixa densidade (LDL) e os

triglicerídeos.<sup>11-13</sup> Crianças e adolescentes com elevados níveis de colesterol apresentam maior risco de doença coronariana arterial e cerebrovascular prematura.<sup>9, 14, 15,16</sup> Sugerindo, portanto, que a prevenção das DCV deve começar nos primeiros anos de vida.<sup>11</sup>

Existem diversos fatores associados aos níveis de lipídios plasmáticos, entre os quais estão sedentarismo, hiperglicemia, resistência à insulina, tabagismo, dieta rica em gorduras saturadas e obesidade, entre outros.<sup>17</sup> Além desses fatores contemporâneos, tem sido recentemente avaliado o papel de determinantes precoces, como a subnutrição intra-uterina, o crescimento acelerado nos primeiros anos de vida e a amamentação.<sup>18-22</sup> Principalmente, sugere-se que fatores associados ao crescimento intra-uterino, tais como condições nutricionais da mãe durante a gestação, tabagismo materno, infecções maternas, entre outros, possam influenciar criticamente a programação de vias metabólicas do feto e o risco para DCV na vida adulta.<sup>23-26</sup>

Estudos com modelos animais têm sugerido que a carência nutricional gera mudanças permanentes no metabolismo dos lipídios, que estariam associadas a alterações da microestrutura do fígado<sup>27-30</sup> - principal órgão responsável pela síntese e catabolismo destas substâncias. Os mecanismos para esta possível programação intra-uterina não estão claramente elucidados. Adicionalmente, estudos epidemiológicos, embora com resultados controversos, têm observado que o baixo peso ao nascer (BPN) estaria associado a menores níveis de colesterol HDL e elevados níveis de colesterol total e triglicerídeos no decorrer da vida.<sup>31-33</sup> No entanto, cabe salientar, que o BPN não é um indicador idôneo para avaliar as condições de subnutrição intra-uterina, uma vez que este pode ser consequência tanto da prematuridade como da restrição do crescimento intra-uterino

(RCIU).<sup>34</sup> Sendo assim, o efeito do crescimento intra-uterino sobre os lipídios plasmáticos a longo prazo poderia estar subestimado.

São escassos os estudos realizados em países de média e baixa renda que avaliaram o efeito a longo prazo das condições intra-uterinas sobre o metabolismo lipídico. O estudo dos nascidos em Pelotas em 1982 inclui informações desde a gestação até a vida adulta, fornecendo uma fonte rica de dados para investigar os fatores precoces associados às concentrações de lipídios plasmáticos em adolescentes. Dessa forma, resolvemos avaliar o efeito entre o crescimento intra-uterino e fatores associados a ele - índice de massa corporal (IMC) materno pré-gestacional e tabagismo materno - sobre o perfil lipídico em adolescentes pertencentes à coorte de 1982.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

As bases de dados MEDLINE (a partir de 1966), LILACS e SCIELO foram revisadas. Buscou-se identificar artigos que avaliaram a associação entre variáveis relacionadas com o crescimento intra-uterino (IMC materno pré-gestacional, tabagismo materno na gravidez, RCIU, idade gestacional e peso ao nascer) e o perfil lipídico em faixas etárias posteriores. Foram incluídos estudos publicados em inglês, português ou espanhol, que avaliaram o perfil lipídico em uma idade maior do que 12 meses, uma vez que o presente estudo tem por objetivo avaliar os efeitos a longo prazo de exposições ocorridas na gestação. Utilizaram-se os seguintes termos do Medical Subject Headings (MeSH) (Tabela 1):

**Tabela1. Número de referências identificadas de acordo com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizados na revisão da literatura**

<b>Termo MeSH</b>	<b>Identificados</b>	<b>Relevantes</b>
Birth weight OR gestational age OR preterm AND lipids	3910	71
Intrauterine growth retardation OR intrauterine growth restriction AND blood lipids	165	5 <sup>†</sup>
Pre-pregnancy weight AND blood lipids	9	0
Pre-pregnancy weight AND cholesterol	8	0
Pre-pregnancy weight AND triglycerides	4	0
Maternal BMI AND blood lipids	69	3 <sup>†</sup>
Maternal BMI AND cholesterol	76	3 <sup>††</sup>
Maternal BMI AND triglycerides	49	2 <sup>††</sup>
Maternal smoking AND blood lipids	94	1*
Maternal smoking AND cholesterol	82	1*
Maternal smoking AND triglycerides	33	0
<b>Total de artigos disponíveis</b>	<b>4499</b>	<b>75</b>

<sup>†</sup> Três artigos estão incluídos também nos 71 artigos relevantes da primeira busca.

<sup>††</sup> Dois artigos estão incluídos também nos 71 artigos relevantes da primeira busca.

\* Correspondem ao mesmo artigo.

Não se utilizou limite de data.

Foram lidos os resumos relacionados ao tema e todos os artigos que estudaram a associação de peso ao nascer, idade gestacional, crescimento intra-uterino, antropometria materna e tabagismo materno na gestação com o perfil lipídico em uma idade posterior, foram incluídos. Dos artigos potencialmente relevantes, não foram encontrados nove; assim, a busca no MEDLINE forneceu 66 artigos.

Para a busca nas bases de dados LILACS e SCIELO utilizaram-se os termos peso ao nascer, retardo de crescimento intra-uterino ou restrição de crescimento intra-uterino, IMC materno e fumo materno. Esses termos foram combinados com as palavras lipídios, colesterol e triglicérides; similarmente ao descrito para a busca no MEDLINE. Nessas bases de dados não foram encontrados artigos relacionados ao tema de pesquisa.

As referências bibliográficas dos estudos localizados foram rastreadas para identificar outros estudos de potencial interesse. Dessa forma, mais dez artigos foram encontrados, perfazendo um total de 76 estudos incluídos na revisão.

A tabela 2 mostra a distribuição dos estudos segundo a exposição. No caso de um estudo ter mais de uma exposição, cada um deles foi analisado no seu respectivo grupo.

**Tabela 2. Distribuição dos estudos que avaliaram lipídios na infância, adolescência ou idade adulta**

<i>Grupo</i>	<i>Exposição</i>	<i>Número</i>
1	Subnutrição materna	4
2	Medidas antropométricas maternas	5
3	Tabagismo materno na gravidez	1
4	Restrição de crescimento intra-uterino	10
5	Idade gestacional	5
6	Peso ao nascer	57

A seguir, serão descritos brevemente os estudos selecionados conforme o grupo ao qual pertencem.

### **1. Subnutrição materna e lipídios plasmáticos na infância, adolescência ou idade adulta.**

Stanner e colaboradores<sup>35</sup> avaliaram a relação entre subnutrição intra-uterina e fatores de risco para doença coronária na idade adulta em São Petersburgo (anteriormente Leningrado). Foram estudados 549 indivíduos, dos quais, 169 foram expostos a subnutrição intra-uterina durante o cerco à cidade de Leningrado (de 1941 a 1944), 192 nasceram antes do início do período de racionamento, e 188 nasceram na mesma época do primeiro grupo, mas fora da área que estava sitiada. Nesse estudo, não se estabeleceu uma associação entre a subnutrição intra-uterina e dislipidemia na idade adulta.



Roseboom e colaboradores<sup>36</sup> avaliaram os efeitos da subnutrição materna durante períodos específicos da gravidez sobre o perfil lipídico em adultos nascidos durante o período de fome na Holanda (1944-1945). Constatou-se que indivíduos expostos à fome no início da gravidez tiveram um perfil lipídico mais aterogênico que aqueles que não foram expostos à fome na gestação (nascidos antes do período de fome ou concebidos depois deste período) – a razão colesterol LDL/HDL foi significativamente maior (13,9%; IC95%: 2,6%; 24,6%). Além disso, as concentrações de colesterol HDL e apolipoproteína A (apoA) tenderam a ser menores, e as concentrações de colesterol total, LDL e apolipoproteína B (apoB) tenderam a ser maiores no grupo exposto à fome no início da gestação. Porém, essas diferenças não foram estatisticamente significativas. Em 783 membros dessa mesma coorte, Rooij e colaboradores<sup>37</sup> observaram que a exposição à fome durante a gestação foi associada com níveis de triglicerídeos maiores (0,1 g/L; IC95%: 0,0; 0,2 g/L) na idade adulta após ajuste para sexo e IMC atual. Além disso, no sexo masculino, os indivíduos que tiveram uma exposição à fome em uma etapa inicial da gestação tiveram níveis de colesterol HDL significativamente menores (-0,08 mmol/L; IC95%: -0,14; 0,00 mmol/L) quando comparados com os indivíduos não expostos.

Em Gâmbia, Moore e colaboradores<sup>38</sup> avaliaram os efeitos da subnutrição fetal sobre os fatores de risco cardiovasculares em 219 adultos pertencentes a um estudo de coorte. Na zona rural desse país, existe um efeito marcado da sazonalidade sobre o estado nutricional da mãe e o peso ao nascer, devido a um período anual de fome que coincide com os meses de chuva (julho-outubro). A estação de nascimento foi usada como indicador de restrição de crescimento intra-uterino, no entanto, não se observou uma associação com os níveis de lipídios plasmáticos.

## **2. Medidas antropométricas maternas e lipídios plasmáticos na infância, adolescência ou idade adulta**

Em 1996, Forrester e colaboradores<sup>39</sup> publicaram um estudo realizado na Jamaica que incluiu 2337 indivíduos entre 6 e 16 anos de idade. Um dos objetivos foi determinar se os níveis de colesterol estavam associados com as medidas antropométricas da mãe. Observaram que mesmo após controle para possíveis fatores de confusão, o colesterol sérico esteve diretamente associado ao IMC da mãe no primeiro trimestre de gravidez ( $p=0,002$ ).

Na Inglaterra, Cowin e colaboradores<sup>40</sup> reportaram que o IMC materno pré-gestacional correlacionou-se negativamente com os níveis de colesterol total em meninas de 31 e 43 meses de idade ( $r = -0,176$ ,  $p=0,02$  e  $r = -0,151$ ,  $p=0,03$ , respectivamente) pertencentes ao estudo de coorte ALSPAC.

Kuzawa e colaboradores<sup>41</sup> avaliaram se a área de gordura do braço materno (MAFA) no terceiro trimestre da gravidez estava relacionada ao risco de DCV. Esse estudo foi realizado em adolescentes entre os 14 e 16 anos de idade, pertencentes ao estudo de coorte de Cebu, Filipinas. Observou-se que o MAFA ( $\log \text{cm}^2$ ) esteve associado positivamente ao colesterol HDL ( $0,12 \log \text{mg/dL}$ ; IC95%: 0,03; 0,20) e negativamente ao colesterol total ( $-10 \log \text{mg/dL}$ ; IC95%: -21,5; 1,5), ao colesterol LDL ( $-13,1 \text{ mg/dL}$ ; IC95%: -23,1; -3,4), à razão colesterol total/HDL e à razão colesterol LDL/HDL (ambos com  $p < 0,001$ ) no sexo masculino. Essa relação foi independente do peso ao nascer, adiposidade atual, ingestão de gorduras e energia, maturidade e renda. Por outro lado, no sexo feminino, o MAFA esteve

positivamente relacionado ao colesterol total (15,0 mg/dL; IC95%: 0,7; 23,9) e ao colesterol LDL (11,7 mg/dL; IC95%: 1,2; 22,3).

Mi e colaboradores,<sup>42</sup> em um estudo realizado na China, examinaram 627 adultos nascidos entre 1948 e 1954, período no qual a população chinesa estava cronicamente subnutrida. A partir dos registros obstétricos desses indivíduos, coletou-se informação sobre o peso e o comprimento ao nascer, idade gestacional e medidas antropométricas maternas. Aqueles indivíduos cujas mães apresentaram IMC  $\leq$  19,2 kg/m<sup>2</sup> nos primeiros meses de gestação tiveram maiores níveis de colesterol total e LDL na idade adulta.

Roseboom e colaboradores,<sup>36</sup> em uma coorte histórica realizada na Holanda, examinaram 704 participantes aos 50 anos de idade que nasceram entre 1943 e 1947 durante o período de fome. O peso materno na última consulta de pré-natal e o ganho de peso materno não se mostraram associados aos níveis de lipídios plasmáticos.

### **3. Tabagismo materno na gravidez e lipídios na infância, adolescência ou idade adulta**

Na Holanda, Jaddoe e colaboradores<sup>43</sup> examinaram a associação entre tabagismo materno durante a gestação e a mudança nos níveis de colesterol da infância à idade adulta em indivíduos de 27 anos. O fumo materno na gravidez esteve associado a um aumento de 0,12 mmol/L (IC95%: 0,0; 0,23), a cada 10 anos, no colesterol total dos filhos. Efeitos maiores foram encontrados em indivíduos com moderado sobrepeso (0,39 mmol/L por 10 anos; IC95%: 0,14; 0,63). O colesterol HDL e colesterol o LDL mostraram tendências de

diminuição e aumento, respectivamente, em filhos de mães fumantes, no entanto, não foram significativas.

#### **4. Restrição de crescimento intra-uterino e lipídios na infância, adolescência ou idade adulta**

Na Hungria, Decsi e colaboradores<sup>44</sup> compararam o perfil lipídico de 16 crianças nascidas pequenas para a idade gestacional (PIG) e 16 crianças nascidas pré-termo, aos 10 anos de idade. Não houve diferenças entre o perfil lipídico destes dois grupos. Na Grécia, Evagelidou e colaboradores<sup>45</sup> realizaram um estudo com 70 crianças pré-púberes entre os seis e oito anos de idade, das quais 35 nasceram PIG e 35 nasceram com peso adequado para a idade gestacional (AIG). Não observaram diferenças nos níveis de colesterol total, LDL, HDL e triglicérides entre os dois grupos. Igualmente, na Espanha, López-Bermejo e colaboradores<sup>46</sup> avaliaram o perfil lipídico de crianças pré-púberes nascidas PIG (n=37) e crianças nascidas AIG (n=32) sem encontrar diferenças significativas. A média de idade das crianças foi 5,4 e 5,9 anos, respectivamente. Ressalta-se que resultados similares foram reportados por Bo e colaboradores<sup>47</sup> na Itália, e por Arends e colaboradores na Nova Zelândia.<sup>48</sup>

Por outro lado, nos Estados Unidos, Ogden e colaboradores<sup>49</sup> estudaram 1727 crianças com idades entre 4 e 6 anos e observaram que as crianças nascidas PIG tinham uma chance duas vezes maior (OR 1,9; IC95%: 0,8; 4,8) de ter níveis de colesterol total  $\geq 200$  mg/dL quando comparados com as crianças não PIG.

Na Finlândia, Tenhola e colaboradores<sup>50</sup> analisaram a associação entre RCIU e dislipidemia em 110 adolescentes de 12 anos de idade. Embora não encontraram diferenças significativas nos níveis de lipídios entre crianças nascidas PIG (n=55) e crianças nascidas AIG (n=55), observou-se que um pobre crescimento na altura (RO = 13,8%; IC95%: 2,0; 97,5), o sexo feminino (RO = 8,1; IC95%: 1,3; 48,9) e uma puberdade precoce (RO = 7,5; IC95%: 1,2; 46,5) estiveram associados a níveis de colesterol elevados em crianças PIG.

Em uma coorte de nascimento da África do Sul, Levitt e colaboradores<sup>51</sup> estudaram 113 jovens aos 20 anos de idade (59 indivíduos nascidos PIG e 54 indivíduos nascidos AIG). Não observaram diferenças significativas nos níveis de colesterol total, LDL, HDL, razão colesterol total/ HDL e triglicerídeos entre os dois grupos. Entretanto, em outro estudo, Levitt e colaboradores<sup>52</sup> estratificaram o grupo PIG e o grupo AIG em IMC baixo e alto, constatando assim que o grupo PIG com IMC alto teve em média níveis de triglicerídeos maiores que os outros grupos (p <0,04).

Na França, Leger e colaboradores<sup>53</sup> não observaram diferenças significativa no perfil lipídico entre 236 indivíduos nascidos PIG e 281 indivíduos nascidos AIG pertencentes a um estudo de coorte. A média de idade desses indivíduos foi 20,6 anos.

## **5. Idade gestacional e lipídios na infância, adolescência ou idade adulta**

Na Holanda, Willemsen e colaboradores<sup>54</sup> não observaram diferenças na concentração de lipídios plasmáticos de crianças nascidas PIG pré-termo e PIG a termo. Esses resultados foram similares aos encontrados por Decsi e colaboradores<sup>44</sup> na Hungria, entre 16 crianças nascidas PIG e 16 crianças nascidas pré-termo.

Em 2003, Mortaz e colaboradores<sup>55</sup> publicaram um estudo realizado na Inglaterra, em 443 crianças entre 8 e 12 anos. As crianças nascidas pré-termo tiveram uma síntese de colesterol menor ( $p=0,002$ ) e um catabolismo menor de colesterol ( $p<0,001$ ); mas não houve diferença significativa na concentração de colesterol plasmático quando comparada com a das nascidas a termo.

Na Holanda, Finken e colaboradores<sup>56</sup> estudaram 415 adultos jovens, nascidos com idade gestacional < 32 semanas. Não encontraram associação entre a idade gestacional e o perfil lipídico. Também não houve associação com o escore Z de peso ao nascer. Similarmente, na Nova Zelândia, Dalziel e colaboradores<sup>57</sup> não observaram um efeito da idade gestacional e o nascimento pré-termo sobre os níveis de colesterol total e triglicérides em indivíduos de 30 anos de idade de ambos os sexos.

## **6. Peso ao nascer e lipídios na infância, adolescência ou idade adulta**

Nos Estados Unidos, Donker e colaboradores<sup>33</sup> em um estudo realizado com crianças entre 7 e 11 anos, constataram que uma porcentagem maior do que o esperado de meninos brancos com BPN teve concentrações de triglicérides no decil superior [razão de prevalência: 2,42 (IC95%: 1,19; 4,91)] quando comparados com meninos brancos com peso ao nascer  $\geq 2500$ g. No momento em que os prematuros foram excluídos da análise, essa associação foi observada somente nas meninas; uma porcentagem maior do que o esperado das meninas brancas com BPN teve concentrações de triglicérides no decil superior [a razão de prevalência foi de 3,23 (IC95%: 1,16; 9,00)] quando comparadas com meninas brancas com peso ao nascer  $\geq 2500$ g. Por outro lado, Li e colaboradores<sup>58</sup> estudaram 139 crianças entre os 4 e 14 anos de idade e encontraram que não houve uma

diferença significativa nos níveis de colesterol HDL e triglicerídeos entre crianças nascidas com baixo peso (n=29) e crianças com peso normal (n=110).

Na Jamaica, Forrester e colaboradores<sup>39</sup> não encontraram associação entre o peso ao nascer e os níveis de colesterol em 1610 escolares entre os 6 e 16 anos de idade. Igualmente, Forsen e colaboradores,<sup>59</sup> em uma coorte de nascimento na Finlândia, examinaram 180 crianças aos sete anos de idade e não encontraram associação entre peso ao nascer e colesterol total.

Na Índia, Bavdekar e colaboradores<sup>60</sup> observaram que o colesterol LDL aos oito anos de idade esteve inversamente associado com o peso ao nascer ( $p = 0,03$ ). Além disso, o colesterol HDL e os triglicerídeos mostraram uma tendência positiva e negativa, respectivamente, mas não foram estatisticamente significativas. Por outro lado, Joglekar e colaboradores<sup>61</sup> não encontraram associação entre o peso ao nascer e os níveis de colesterol total, HDL e triglicerídeos em crianças de 6 anos de idade que moravam em uma área rural da Índia.

Em 2000, Cowin e colaboradores<sup>40</sup> publicaram um estudo sobre a relação do colesterol e triglicerídeos séricos com peso ao nascer e obesidade central em 855 pré-escolares na Inglaterra. O peso ao nascer esteve negativamente associado ao colesterol HDL ( $\beta = -0,073$ ; EP=0,03;  $p = 0,024$ ) e, positivamente, à razão colesterol total/HDL ( $\beta = -0,27$ ; EP=0,10;  $p = 0,009$ ) em meninos.

Em um estudo transversal na Austrália, Garnett e colaboradores<sup>62</sup> avaliaram a associação entre medidas antropométricas ao nascer (peso ao nascer, comprimento ao

nascer e índice ponderal) e perfil lipídico aos sete e oito anos de idade. Não encontraram associação significativa entre as medidas antropométricas ao nascer e colesterol total, razão colesterol total/HDL e triglicerídeos.

Garcés e colaboradores<sup>63</sup> avaliaram a influência do peso ao nascer sobre a apolipoproteína (apo) E, que é um determinante dos lipídios plasmáticos. Foram estudados 491 meninos e 442 meninas com idade entre os seis e oito anos em um estudo de coorte na Espanha. Observou-se um maior efeito do polimorfismo da apo E sobre o colesterol total, colesterol LDL e níveis de apo B em crianças com peso ao nascer no tercil inferior, quando comparadas com crianças com peso ao nascer no tercil superior. Em ambos os sexos, as concentrações médias de colesterol total, colesterol LDL e apo B variaram significativamente ( $p < 0,01$ ) segundo o genótipo de apo E. As crianças com genótipo  $\epsilon 2\epsilon 3$  tiveram níveis menores de colesterol total, colesterol LDL e apo B ( $p < 0,01$ ) que aqueles com genótipo  $\epsilon 3\epsilon 3$ . Por outro lado, crianças com o genótipo  $\epsilon 3\epsilon 4$  tiveram níveis maiores de colesterol LDL ( $p < 0,05$ ) que aquelas com genótipo  $\epsilon 3\epsilon 3$ . Considerando todos os genótipos de apo E, aquelas crianças com BPN tenderam a ter níveis maiores de colesterol total, colesterol LDL, apo B e triglicerídeos. Não obstante, não houve uma associação significativa entre o peso ao nascer e as concentrações de colesterol total e LDL.

Na Itália, Cianfarani e colaboradores<sup>64</sup> observaram uma correlação negativa entre o peso ao nascer e o colesterol LDL ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,05$ ) em 49 crianças de 9 a 12 anos de idade nascidas a termo com peso abaixo do percentil 10 para a idade gestacional. Por outro lado, não houve associação entre peso ao nascer e os níveis de colesterol total, colesterol HDL e triglicerídeos.



Na Grã-Bretanha, Mortaz e colaboradores<sup>65</sup> avaliaram se os lipídios, os marcadores da biossíntese de colesterol (latosterol) e os marcadores de absorção de colesterol (campesterol) estariam relacionados com o tamanho ao nascer em crianças de 8 a 12 anos nascidas pré-termo. O peso ao nascer esteve positivamente associado ao campesterol plasmático, mesmo após ajuste para medidas atuais e índice de gordura. Também esteve negativamente relacionado ao latosterol plasmático após ajuste para medidas atuais e índice de gordura. Essas associações não ocorreram para colesterol total, lipoproteínas, apolipoproteínas e triglicerídeos.

Na Islândia, Thorsdottir e colaboradores<sup>66</sup> avaliaram a associação do peso ao nascer e os níveis lipídios séricos. O peso ao nascer não foi relacionado com o perfil lipídico aos seis anos de idade. Em outro estudo, Thorsdottir e colaboradores<sup>67</sup> analisaram os efeitos do tamanho ao nascer, crescimento e alimentação na infância com os níveis de lipídios séricos aos 12 meses de vida. Observou-se entre os meninos que, para cada aumento de 1 kg no peso ao nascer, os níveis de colesterol total aumentavam 0,79 mmol/L ( $p=0,005$ ). Porém, esta associação perdeu significância após ajuste para crescimento.

No Reino Unido, Murphy e colaboradores<sup>68</sup> estudaram 243 crianças (média de idade 5,9 anos) e observaram que o peso ao nascer se correlacionou inversamente com os níveis de triglicerídeos em meninos ( $r = -0,18$ ;  $p<0,05$ ). Por outro lado, Lawlor e colaboradores<sup>69</sup> avaliaram 2192 escolares da Estônia e Dinamarca entre os 9 e 15 anos de idade. Não encontraram associação significativa entre o peso ao nascer e os níveis de colesterol HDL e triglicerídeos plasmáticos.

No Japão, Kaneshi e colaboradores<sup>70</sup> estudaram 330 crianças entre os sete e doze anos de idade, com o objetivo de avaliar o efeito do peso ao nascer sobre fatores de risco para DCV. O peso ao nascer não esteve correlacionado com os níveis de lipídios ou apolipoproteínas. Somente observou-se uma correlação positiva entre peso ao nascer e colesterol HDL após o ajuste para idade, sexo e IMC ( $r = 0,117$ ;  $p = 0,034$ ). Igualmente, Abe e colaboradores<sup>71</sup> reportaram que não houve correlação entre o peso ao nascer e o perfil lipídico de 126 crianças obesas de ambos os sexos.

Na Suécia, Bergström e colaboradores<sup>72</sup> avaliaram a relação entre peso ao nascer e as concentrações de lipídios séricos em 879 adolescentes de ambos os sexos. Somente encontraram uma correlação negativa entre o peso ao nascer e o colesterol HDL ( $r = -0,11$ ;  $p = 0,02$ ). No entanto, essa relação foi mediada pelo peso atual do adolescente.

No Reino Unido, Morley e colaboradores<sup>73</sup> descreveram, em 422 adolescentes entre os 11 e 15 anos, associação significativa entre o BPN e os níveis de triglicerídeos. Para cada aumento em 1 kg no peso ao nascer observou-se uma diminuição de 0,11 mmol/L nos níveis de triglicerídeos plasmáticos (IC95%: -0,18; -0,04;  $p < 0,004$ ). Essa associação permaneceu significativa após o ajuste para peso atual, idade e sexo.

Ijzerman e colaboradores,<sup>74,75</sup> em estudos realizados na Holanda com 160 adolescentes gêmeos dizigóticos e monozigóticos, examinaram a associação entre o peso ao nascer e o metabolismo do colesterol com a possível influência dos fatores genéticos. O peso ao nascer não foi associado com as razões latosterol, campesterol e  $\beta$ -sitosterol. Também não foi encontrada associação entre estas variáveis na análise intra-par de gêmeos dizigóticos nem na análise intra-par de gêmeos monozigóticos. Por outro lado, reportaram uma

associação inversa entre o peso ao nascer e os níveis de colesterol total e LDL após ajuste para sexo, idade e IMC. Para cada aumento em 1 kg no peso ao nascer, observou-se uma diminuição de 0,17 mmol/L no colesterol total ( $p = 0,07$ ) e de 0,18 mmol/L no colesterol LDL ( $p = 0,04$ ).

Nas Filipinas, Kuzawa e colaboradores<sup>41</sup> observaram que o peso ao nascer esteve associado com o colesterol LDL em adolescentes do sexo masculino. Adolescentes com um peso ao nascer <2600 g apresentaram níveis de colesterol LDL maiores (9,9 mg/dL; IC95%: 2,4; 17,4). Similarmente na Espanha, Arias e colaboradores<sup>76</sup> encontraram que as concentrações de colesterol total e LDL foram significativamente superiores entre os adolescentes com um peso ao nascer < 3000g quando comparados a aqueles com um peso ao nascer > 3800g em ambos os sexos. Além disso, a razão LDL/HDL também foi maior no grupo com peso ao nascer < 3000 g, entretanto, essa associação foi significativa somente no sexo masculino.

Murtaugh e colaboradores,<sup>77</sup> em um estudo de coorte nos Estados Unidos, analisaram 296 adolescentes entre os 15 e 16 anos de idade. Não observaram diferença significativa entre os quartis do peso ao nascer e colesterol LDL, colesterol HDL e triglicérides. Frontini e colaboradores<sup>78</sup> na coorte de Bogalusa, encontraram que o grupo com BPN teve uma média de colesterol HDL menor ( $p = 0,05$ ) e uma média de colesterol LDL maior ( $p = 0,05$ ) durante a infância. As taxas de mudança anual da infância (4-11 anos) à adolescência (12-18 anos) no colesterol LDL também foram maiores no grupo com BPN. Na análise multivariável, BPN foi associado negativamente às tendências longitudinais nos níveis de triglicérides ( $p = 0,03$ ), independente da idade ou sexo. Essa associação negativa amplificou-se com a idade. Nessa mesma coorte, Mzayek e colaboradores<sup>79</sup> avaliaram a

associação entre peso ao nascer e desenvolvimento de fatores de risco cardiovasculares entre indivíduos afro-americanos e brancos com idades de 7 a 21 anos. Os participantes com peso ao nascer < 2500g tiveram concentrações de triglicerídeos e colesterol LDL maiores quando comparados com indivíduos com um peso >2500g, após ajuste para idade, sexo e IMC. Essas associações foram mais fortes em afro-americanos.

Daly e colaboradores<sup>80</sup> estudaram uma amostra multiétnica de adolescentes na Nova Zelândia. Após o ajuste para sexo, idade e grupo étnico, não encontraram associação entre peso ao nascer e colesterol total, colesterol HDL e triglicerídeos.

Na Inglaterra, Barker e colaboradores<sup>81</sup> mediram as concentrações de lipídios séricos em homens e mulheres que nasceram em um hospital de Sheffield de 1939 a 1940. Foi observado que o peso ao nascer não esteve associado ao perfil lipídico desses indivíduos, enquanto que uma menor circunferência abdominal ao nascer esteve associada à maior concentração sérica de colesterol LDL e apolipoproteína B, em ambos os sexos. Para cada 2,54 cm de aumento na circunferência abdominal, observaram uma diminuição de 0,25 mmol/L (IC95%: 0,09 a 0,42) no colesterol total e de 0,26 mmol/L (IC95%: 0,11 a 0,42) no colesterol LDL. Esta associação foi independente da classe social, peso corporal atual, tabagismo e consumo de álcool. Na coorte de Hertfordshire, Fall e colaboradores<sup>31</sup> observaram, em mulheres entre os 60 e 71 anos de idade, que as concentrações de triglicerídeos caíram com o aumento do peso ao nascer ( $p=0,07$ ), enquanto que as concentrações de colesterol HDL aumentaram ( $p=0,04$ ) após ajuste para IMC atual. Por outro lado, Robinson e colaboradores<sup>82</sup> reportaram que não houve uma correlação significativa entre o peso ao nascer e o perfil lipídico em indivíduos de ambos os sexos pertencentes a essa coorte.

Em outro estudo, Barker e colaboradores<sup>83</sup> avaliaram em duas coortes inglesas se BPN estava associado à ocorrência de síndrome metabólica. O primeiro estudo incluiu 407 homens nascidos em Hertfordshire entre 1920 e 1930, com idade entre os 50 e 79 anos. O segundo estudo incluiu 299 homens e mulheres nascidas em Preston, entre 1935 e 1940, com idades entre os 46 e 54 anos. Em Hertfordshire, constatou-se que, entre os indivíduos que nasceram com BPN, 30% foram classificados como tendo síndrome metabólica. Entre estes indivíduos observaram-se níveis de colesterol HDL menores (média 1,08 mmol/L;  $p = 0,004$ ) após ajuste para IMC. Em Preston, verificou-se que, entre os indivíduos que nasceram com BPN, 10% foram classificados como tendo síndrome metabólica. No entanto, não se observou diferença significativa nos níveis de colesterol total, colesterol HDL e colesterol LDL entre o grupo que foi classificado com síndrome metabólica e o grupo que não foi classificado com este síndrome.

Clausen e colaboradores,<sup>84</sup> em uma coorte na Dinamarca, examinaram 331 indivíduos caucasianos com idade entre 18 e 32 anos para avaliar a associação entre peso ao nascer e sensibilidade à insulina. Não houve associação entre peso ao nascer e as concentrações de colesterol total, LDL, HDL e triglicérides. Em outro estudo na Dinamarca, Vestbo e colaboradores<sup>85</sup> não encontraram associação entre o peso ao nascer e os níveis de colesterol total, HDL e triglicérides em 620 indivíduos estudados. A média de idade desses indivíduos foi 48 anos. Igualmente, na Finlândia, Eriksson e colaboradores<sup>86</sup> não observaram uma associação significativa entre o peso ao nascer e o perfil lipídico em 474 indivíduos com uma idade média de 69 anos. Entretanto, Kajantie e colaboradores<sup>87</sup> avaliaram a associação entre o IMC ao nascer e as concentrações de lipídios plasmáticos em adultos de 57 a 70 anos de idade pertencentes à coorte de Helsinkí, para cada aumento em um desvio padrão no IMC ao nascer, as concentrações de colesterol não-HDL

diminuíam 0,05 mmol/L (IC95%: 0,00; 0,10; p=0,05) após ajuste para duração da gestação, sexo, idade e IMC atual.

Em um estudo de coorte nos Estados Unidos, Yarbrough e colaboradores<sup>88</sup> estudaram 303 mulheres com idade entre 50 e 84 anos. Não houve associação entre o peso ao nascer e os níveis de triglicerídeos e colesterol HDL após ajuste para idade. Porém, quando se usou um ponto de corte para esses lipídios plasmáticos, observou-se que as mulheres cujo peso ao nascer estava no tercil inferior, tiveram um odds 1,76 (IC95%: 1,19; 2,61) vezes maior de desenvolver dislipidemia (triglicerídeos  $\geq$  2,3 mmol/L e/ou colesterol HDL  $\leq$  1,4 mmol/L) do que aquelas cujo peso ao nascer estava no tercil superior. Por outro lado, Hulman e colaboradores<sup>89</sup> não encontraram associação entre o peso ao nascer e o perfil lipídico de 137 afro-americanos acompanhados desde o nascimento até os 28 anos de idade.

Na Dinamarca, Ziegler e colaboradores<sup>90</sup> estudaram 545 indivíduos entre os 31 e os 51 anos de idade. Seu objetivo foi avaliar a associação entre peso e comprimento ao nascer e os níveis de colesterol sérico. Não se encontrou nenhuma associação nas mulheres; porém, nos homens, houve uma associação inversa entre peso ao nascer e colesterol total. A média do colesterol total diminuiu de 6,03 mmol/L (IC95%: 5,76; 6,30) no grupo com peso ao nascer < 3300 g para 5,64 mmol/L (IC95%: 5,44; 5,84) no grupo com peso ao nascer > 4000 g (p = 0,07). Uma associação similar foi encontrada com comprimento ao nascer.

Miura e colaboradores<sup>91</sup> observaram que o peso ao nascer estava associado inversamente aos níveis de colesterol plasmático aos 20 anos de idade no Japão. Para cada aumento em um desvio padrão no peso ao nascer, os níveis de colesterol total diminuíram

0,07 mmol/L em homens e 0,04 mmol/L em mulheres, após ajuste para peso atual e taxa de aumento na altura. Similarmente, Kanai e colaboradores<sup>92</sup> encontraram uma correlação positiva significativa entre peso ao nascer e colesterol HDL ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,02$ ) em mulheres (idade média 27 anos) participantes de um estudo de intervenção. Essa correlação permaneceu após ajuste para idade da menarca. Adicionalmente, Suzuki e colaboradores<sup>93</sup> observaram uma correlação inversa entre o peso ao nascer e as concentrações de colesterol total e triglicerídeos em estudantes universitários ( $r = -0,16$ ;  $p=0,02$  e  $r = -0,15$ ;  $p=0,03$  respectivamente) .

Na Nova Zelândia, Dalziel e colaboradores<sup>57</sup> não observaram um efeito do peso ao nascer e o escore Z do peso ao nascer sobre os níveis de colesterol total e triglicerídeos em indivíduos de 30 anos de idade de ambos os sexos.

Na Suécia, Mogren e colaboradores<sup>94</sup> examinaram a associação entre BPN e indicadores de risco cardiovascular em indivíduos de 29 a 41 anos de idade. No sexo feminino, as concentrações de triglicerídeos foram maiores no grupo com BPN quando comparadas com o grupo com peso  $\geq 2500$ g ( $p = 0,001$ ). Além disso, no sexo masculino, a média de colesterol total foi maior no grupo com BPN que no grupo com peso  $\geq 2500$ g ( $p = 0,04$ ). Similarmente, em um estudo de coorte, Eriksson e colaboradores<sup>95</sup> observaram que para cada aumento de 1 kg no peso ao nascer, o colesterol total diminuía 0,20 mmol/L (IC95%: -0,36; -0,04), após ajuste para variáveis antropométricas e socioeconômicas da idade adulta. No entanto, não houve associação entre BPN e triglicerídeos. Por outro lado, Byberg e colaboradores,<sup>96</sup> em outro estudo de coorte nesse país, estudaram a associação entre peso ao nascer e componentes da síndrome de resistência à insulina aos 50 ( $n = 1268$ ) e 70 ( $n = 734$ ) anos de idade em homens. O peso ao nascer não foi associado aos níveis de

colesterol HDL e triglicerídeos plasmáticos. Resultados similares aos encontrados por Fagerberg e colaboradores, em indivíduos de 58 anos de idade.<sup>97</sup>

Na Guatemala, Stein e colaboradores<sup>98</sup> avaliaram a relação entre peso ao nascer e fatores de risco para DCV em 187 homens e 198 mulheres com idade entre 20 e 29 anos. Apenas no sexo masculino, o peso ao nascer esteve inversamente relacionado ao colesterol total e colesterol LDL, mas essas associações não foram estatisticamente significativas.

Davies e colaboradores<sup>99</sup>, em um estudo de coorte, examinaram 25843 empregados na Telecom da Inglaterra. Observou-se que para cada aumento de 1 kg no peso ao nascer, o colesterol total diminuía 0,07 mmol/L (IC95%: -0,09; -0,04 mmol/L) no sexo masculino. Entretanto, não houve associação no sexo feminino. Huxley e colaboradores,<sup>100</sup> ao avaliar a relação entre o peso ao nascer e o perfil lipídico em 137 adultos de 50 anos pertencentes a um estudo de coorte em Oxfordshire, não encontraram qualquer associação. Igualmente, Ferrie e colaboradores<sup>101</sup>, no estudo de coorte Whitehall II, não observaram associação significativa entre o peso ao nascer e o colesterol total, colesterol HDL, razão colesterol total/HDL e triglicerídeos, em adultos de ambos os sexos.

Nos Países Baixos, Ramadhani e colaboradores<sup>102</sup> estudaram a associação entre o crescimento intra-uterino e lipídios plasmáticos em 744 adultos de 26 a 31 anos de idade. Após ajuste para sexo, IMC atual e escolaridade atual, observaram que o peso ao nascer estava inversamente associado aos triglicerídeos [para cada aumento de 1 kg no peso ao nascer, os triglicerídeos diminuam 0,03 mmol/L (IC95% -0,06; -0,01)]. Além disso, o peso ao nascer mostrou uma associação inversa com colesterol total e colesterol LDL e



uma associação positiva com colesterol HDL, no entanto, estas diferenças não foram estatisticamente significativas.

Na Grã Bretanha, Skidmore e colaboradores<sup>103</sup> examinaram a associação entre peso ao nascer e níveis de lipídios plasmáticos aos 53 anos, em indivíduos acompanhados desde o nascimento. No sexo masculino, constatou-se que para cada aumento de 1 kg no peso ao nascer, o colesterol total diminuiu 0,13 mmol/L (IC95%: -0,23; -0,01). O ajuste para altura reduziu a magnitude dessa associação. Em outro estudo, Skidmore e colaboradores<sup>104</sup> avaliaram a associação entre o peso ao nascer e o perfil lipídico em uma coorte de mulheres gêmeas da Grã Bretanha com idade entre os 18 e 80 anos. Foi observado que o aumento de 1 kg no peso ao nascer estava associado com uma diminuição de 0,08 mmol/L no colesterol total (IC95% -0,12; -0,04) e de 0,06 mmol/L no colesterol LDL (IC95%: -0,10; -0,03). No modelo de regressão que incluía a média do peso ao nascer do par de gêmeos e a diferença média individual dos gêmeos em relação à média do par, encontrou-se somente uma associação significativa entre pares de gêmeos, e não intra-pares de gêmeos, sugerindo que a associação entre crescimento intra-uterino e níveis de lipídios pode ser decorrente de características ambientais e sociais. Quando os gêmeos monozigóticos e dizigóticos foram analisados separadamente, foi encontrada uma magnitude do efeito similar.

Na Escócia, Tuya e colaboradores<sup>105</sup> avaliaram a associação entre peso ao nascer e níveis de lipídios em jejum em 60 pares de gêmeos monozigóticos, 71 pares de gêmeos dizigóticos e 89 indivíduos controles não gêmeos de 19 a 50 anos de idade. Esses indivíduos foram pareados por sexo, idade gestacional, idade materna, paridade e idade. Foi observada uma associação inversa entre peso ao nascer e as concentrações de

colesterol total e LDL entre os controles não gêmeos [-0,53 mmol/L por kg (IC95%: -0,97; -0,09) e -0,39 mmol/L por kg (IC95%: -0,76; -0,02), respectivamente], mas não se encontrou associação entre peso ao nascer e níveis de lipídios na análise de gêmeos.

Laurén e colaboradores<sup>106</sup> conduziram uma avaliação qualitativa de 39 artigos que reportaram a associação entre tamanho ao nascer e níveis de lipídios. Não foi encontrada uma relação consistente entre o tamanho ao nascer e os níveis de lipídios plasmáticos; a única exceção foram os triglicerídeos, os quais mostraram uma relação negativa ou em forma de U com o peso ao nascer.

Por outro lado, Owen e colaboradores<sup>107</sup> observaram uma associação inversa entre o peso ao nascer e os níveis de colesterol total em adolescentes entre os 13 e 16 anos de idade. Constataram que para cada aumento de 1 kg no peso ao nascer, o colesterol total diminuiu 0,061 mmol/L (IC95%: -0,13; 0,01 mmol/L) após ajuste para idade, sexo, etnicidade e zona de moradia. Além disso, os autores realizaram uma revisão sistemática dos estudos que avaliaram a associação entre peso ao nascer e colesterol em diferentes faixas etárias. Observou-se uma associação inversa entre o peso ao nascer e o colesterol total, similar à observada no estudo transversal. Para cada aumento de 1 kg no peso ao nascer, o colesterol total diminuiu 0,048 mmol/L (IC95%: -0,078; -0,018).

Huxley e colaboradores<sup>108</sup> realizaram uma revisão sistemática da associação entre peso ao nascer e os níveis de colesterol total. Um total de 79 estudos foram identificados e 58 forneceram coeficientes de regressão. Observou-se uma associação inversa entre peso ao nascer e colesterol total em 11 dos estudos. O coeficiente ponderado dos 58 estudos foi -1,39 mg/dL (IC95%: -1,81; -0,97 mg/dL), mas houve heterogeneidade significativa entre

eles ( $p < 0,001$ ). Parte desta heterogeneidade parece ser decorrente de uma maior magnitude da associação entre os estudos de um tamanho da amostra pequeno e os realizados em crianças.

Na mais recente meta-análise realizada por Lawlor e colaboradores,<sup>109</sup> foram incluídos 30 estudos com dados sobre 33650 homens e 23129 mulheres. Encontrou-se que a associação inversa entre o peso ao nascer e o colesterol total foi mais forte no sexo masculino do que no sexo feminino. O coeficiente de regressão ajustado por idade para ambos os sexos foi  $-0,02$  mmol/L (IC95%:  $-0,04$ ;  $0,00$ ) e o ajustado por idade e IMC foi  $-0,03$  mmol/L (IC95%:  $-0,05$ ;  $0,00$ ). Houve evidência de heterogeneidade (ambos  $p < 0,01$ ).

Finalmente, de forma sucinta podemos relatar que: o efeito da subnutrição materna a longo prazo foi avaliado em quatro artigos.<sup>35-38</sup> Um deles reportou associação inversa com a razão LDL/HDL<sup>36</sup> e outro com os triglicerídeos.<sup>37</sup> Um encontrou uma associação positiva com o colesterol HDL<sup>37</sup> e dois deles não encontraram associação.<sup>35, 38</sup>

O efeito das medidas antropométricas maternas a longo prazo foi avaliado em cinco artigos,<sup>36, 39-41, 110</sup> encontrando-se uma associação negativa e significativa com o colesterol total em três deles,<sup>40, 41, 110</sup> com o colesterol LDL em dois deles<sup>41, 110</sup> e com a razão LDL/HDL em um deles.<sup>41</sup> Um dos artigos evidenciou uma associação positiva e significativa com o colesterol total em ambos os sexos<sup>39</sup> e outro somente no sexo feminino, acompanhado de uma associação positiva com o colesterol LDL.<sup>41</sup> Dos cinco artigos relacionados, somente um artigo relatou associação positiva com o colesterol HDL<sup>41</sup> e um constatou não ter encontrado nenhuma associação.<sup>36</sup>

O efeito do tabagismo materno na gravidez foi avaliado em um artigo,<sup>43</sup> o qual reportou uma associação significativa com o colesterol total. Indivíduos cujas mães fumaram na gestação apresentaram maiores níveis de colesterol total.

Já o efeito de RCIU foi avaliado em dez artigos.<sup>44-53</sup> Somente um deles encontrou uma associação inversa e significativa com o colesterol total. Crianças nascidas PIG tinham concentrações maiores de colesterol total.<sup>49</sup> Também foi avaliado o efeito da idade gestacional em cinco artigos.<sup>44, 54-57</sup> Porém, nenhum deles encontrou associação com o perfil lipídico.

O efeito do peso ao nascer foi avaliado em 57 artigos (incluindo três revisões sistemáticas e uma meta-análise).<sup>31, 33, 39-41, 57-101, 102-109</sup> Excluindo os artigos que reportaram associação após controle para medidas antropométricas atuais, observou-se que 12 estudos constatarem associação significativa e negativa com colesterol total<sup>76, 90, 93, 94, 99, 103-105, 107-109</sup> e um encontrou associação positiva;<sup>67</sup> oito artigos reportaram associação inversa com o colesterol LDL<sup>41, 60, 64, 76, 78, 103-105</sup> e sete com os triglicérides.<sup>33, 68, 73, 78, 88, 93, 94</sup> Com relação ao colesterol HDL, três artigos encontraram associação positiva<sup>78, 88, 92</sup> e dois, ao contrário do esperado, constatarem uma correlação negativa.<sup>40, 72</sup> Somente um artigo relatou associação inversa com a razão LDL/HDL.<sup>76</sup> A tabela 3 mostra um resumo dos principais achados da revisão da literatura.

**Tabela3. Resumo dos principais achados da revisão da literatura**

Exposição	Número de estudos										
	Revisados	Grupo de idade		Realizados em países conforme renda		Associação com CT, LDL e/ou triglicéridos			Associação com HDL		
		<20	≥20	A	M&B	-	SA	+	-	SA	+
Subnutrição materna	4	0	4	3	1	1	3	0	0	3	1
Medidas antropométricas maternas	5	2	3	2	3	3	1	1	0	4 <sup>‡</sup>	1
Tabagismo materno	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0
RCIU	10	8	2	8	2	1	9	0	0	10 <sup>‡</sup>	0
Idade gestacional	5	4	1	5	0	0	5	0	0	5 <sup>‡</sup>	0
Peso ao nascer	54 <sup>*</sup>	27	27	49	5	22	31 <sup>‡</sup>	1	1	48 <sup>§</sup>	5

A= países de renda alta; M&B= países de renda média e baixa

CT= colesterol total; LDL= lipoproteína de baixa densidade e HDL=lipoproteína de alta densidade

(-) = associação positiva. (+) = associação negativa. SA= sem associação.

<sup>‡</sup> Um artigo sem dados no estudo. <sup>§</sup> Doze artigos sem dados no estudo.

\* Foram excluídos as 3 revisões sistemáticas e a meta-análise.

Como foi observado na revisão da literatura, a maioria dos artigos avaliou o efeito do peso ao nascer sobre o perfil lipídico. No entanto, deve-se levar em conta que talvez este não seja o melhor indicador de restrição intra-uterina, uma vez que o peso ao nascer é influenciado pelo crescimento intra-uterino e pela duração da gestação. Além disso, é importante salientar que poucos estudos foram realizados em países de renda média e baixa, onde seria possível encontrar resultados diferentes devido às condições sócio-econômicas e à transição nutricional e epidemiológica que estão vivendo estes países.

Na tabela 4, encontra-se um resumo dos aspectos metodológicos de alguns dos artigos revisados.

**Tabela4. Resumo dos artigos que estudaram associação entre exposições precoces e subsequentes níveis de lipídios pelo ano de publicação**

Estudo	Desenho	Amostra	Fonte de Dados	Análises	Ajuste	Conclusões
Barker e colaboradores (1993) UK	Coorte	219 homens e mulheres nascidos durante 1939-40	Prontuários hospitalares Questionários Amostra de sangue em jejum	Regressão linear	Duração da gestação Tabagismo e consumo de álcool atuais IMC <sup>♠</sup> atual Classe social	Indivíduos que tiveram uma circunferência abdominal pequena ao nascer, tiveram uma maior concentração sérica de colesterol LDL*. As concentrações de colesterol total diminuíram 0,25 mmol/L (IC95%: 0,09; 0,42) para cada aumento de 2,54 cm da circunferência abdominal. O coeficiente para colesterol LDL* foi 0,26 mmol/L (IC95%: 0,11; 0,42).
Fall e colaboradores (1995) UK	Coorte	297 mulheres entre os 60 e 71 anos	Prontuários hospitalares Questionários Amostra de sangue em jejum	Regressão linear e logística	IMC atual	As concentrações de triglicérides diminuíram com o aumento do peso ao nascer (p=0,07); entretanto, as concentrações de colesterol HDL** aumentaram (p=0,04).
Forrester e colaboradores (1996) Jamaica	Coorte	1610 crianças: 610 ≥10 anos e 1000 ≥11 anos	Prontuários hospitalares Amostras de sangue	Regressão linear	Sexo Idade Peso atual	O colesterol total esteve positivamente associado à dobra de tríceps (p <0,001) e IMC <sup>♠</sup> materno no primeiro trimestre de gravidez (p=0,002).
Donker e colaboradores (1997) US	Coorte	730 meninos: 464 de etnia branca e 266 de etnia preta. 681 meninas: 396 de etnia branca e 285 de etnia preta.	Amostras de sangue em jejum. Certidão de nascimento	Análise de variância Teste t Correlação de Pearson. Teste de qui-quadrado. Regressão linear	Sexo Etnia	Uma porcentagem maior de crianças brancas com BPN <sup>§</sup> teve níveis de triglicérides no decil superior quando comparadas com crianças com peso ao nascer ≥2500g.
Decsi e colaboradores (1999) Hungria	Coorte	138 crianças com 10 anos de idade. 79 nascidos PIG <sup>∞</sup> e 59 pré-termo.	Prontuários hospitalares Amostras de sangue	Teste t Student	-	Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os níveis de triglicérides, colesterol total, colesterol HDL**, colesterol HDL <sub>2</sub> **, colesterol HDL <sub>3</sub> **, colesterol LDL* e razão LDL/HDL.

<sup>♠</sup>IMC = índice de massa corporal

\* LDL= lipoproteína de baixa densidade

§ BPN = baixo peso ao nascer

RP= razão de prevalência

\*\* HDL= lipoproteína de alta densidade

∞ PIG = pequeno para a idade gestacional

**Tabela4. Resumo dos artigos que estudaram associação entre exposições precoces e subseqüentes níveis de lipídios pelo ano de publicação**

Estudo	Desenho	Amostra	Fonte de Dados	Análises	Ajustes	Conclusões
Cowin e colaboradores (2000) UK	Coorte	385 crianças com 31 meses e 470 crianças com 43 meses de idade	Prontuários médicos. Amostras de sangue sem jejum. Questionários	Regressão linear	Altura IMC <sup>‡</sup> Razão circunferência cintura: quadril	O peso ao nascer esteve negativamente associado ao colesterol HDL e, positivamente à razão colesterol total/HDL.
Morley e colaboradores (2000) UK	Transversal	422 crianças com idades de 10 a 15 anos.	Prontuários hospitalares. Amostras de sangue em jejum.	Regressão linear	Sexo Idade Peso atual	Associação inversa entre peso ao nascer e níveis de triglicerídeos. Para cada diminuição de 1 kg no peso ao nascer, aumentou-se 1 mmol/L nos níveis de triglicerídeos.
Roseboom e colaboradores (2000) Holanda	Coorte	704 indivíduos de 50 anos de idade	Prontuários hospitalares. Amostras de sangue em jejum.	Regressão linear	Sexo, IMC <sup>‡</sup> , tabagismo Classe socioeconômica Variáveis maternas: idade, paridade, peso da última visita pré-natal e classe socioeconômica ao nascer	Os indivíduos expostos à fome nos meses iniciais da gravidez tiveram um perfil lipídico mais aterogênico do que aqueles que não foram expostos à fome em útero. Nestes indivíduos, a razão colesterol LDL/HDL foi significativamente maior (em um 13,9%; IC95%: 2,6; 26,4%). O efeito da fome foi independente do tamanho ao nascer e da obesidade no adulto.
Tenhola e colaboradores (2000) Finlândia	Coorte	55 crianças PIG <sup>∞</sup> e 55 crianças com idade gestacional apropriada com idade de 12 anos.	Prontuários hospitalares. Amostras de sangue em jejum.	Teste Wilcoxon Teste Mann-Whitney Teste McNemar Regressão logística	-	Não houve diferenças entre o perfil lipídico de crianças nascidas PIG e crianças nascidas AIG. Pobre crescimento na altura (RO=13,8; IC95%: 2,0; 97,5), sexo feminino (RO= 8,1; IC95%: 1,3; 48,9) e puberdade precoce (RO= 7,5; IC95%: 1,2; 46,5) predispõem um nível de colesterol maior em crianças PIG <sup>∞</sup> .
Miura e colaboradores (2001) Japão	Coorte	4626 participantes (2198 homens e 2428 mulheres) com idade de 20 anos.	Prontuários médicos. Amostras de sangue ao acaso.	Regressão linear	Peso atual e taxa de incremento de altura.	O peso ao nascer foi associado significativamente com níveis de colesterol total. Para cada aumento em um DP no peso ao nascer, o colesterol total diminuiu 0,07 mmol/L em homens e 0,04 mmol/L em mulheres.

<sup>‡</sup>IMC = índice de massa corporal

\* LDL= lipoproteína de baixa densidade

§ BPN = baixo peso ao nascer

RO= razão de odds

DP= desvio padrão

\*\* HDL= lipoproteína de alta densidade

<sup>∞</sup> PIG = pequeno para a idade gestacional – AIG = adequado para a idade gestacional

**Tabela4. Resumo dos artigos que estudaram associação entre exposições precoces e subseqüentes níveis de lipídios pelo ano de publicação**

Estudo	Desenho	Amostra	Fonte de Dados	Análises	Ajustes	Conclusões
Mogren e colaboradores (2001) Suécia	Coorte	7876 participantes (3932 homens e 3944 mulheres) com idades de 29 a 41 anos.	Prontuários hospitalares Amostras de sangue	Regressão logística Correlação de Pearson	Idade, IMC <sup>α</sup> , educação, pré-eclampsia ou hipertensão na gravidez e antecedentes familiares de IAM <sup>¥</sup>	As concentrações dos triglicerídeos foram maiores em mulheres com BPN <sup>§</sup> e as concentrações do colesterol total foram maiores em homens com BPN <sup>§</sup> . Essas diferenças foram significativas.
Mortaz e colaboradores (2001) UK	Coorte	412 crianças com idades de 8 a 12 anos.	Prontuários hospitalares Amostras de sangue em jejum Questionários	Regressão linear	Peso e estatura atual Índice de gordura	Não houve associação entre o peso ao nascer e as concentrações de colesterol total, LDL <sup>*</sup> , HDL <sup>**</sup> e triglicerídeos.
Ijzerman e colaboradores (2001) Holanda	Coorte	114 pares de gêmeos adolescentes e seus pais.	Registros do conselho da cidade Questionários Amostras de sangue em jejum	Regressão linear	Idade, sexo e IMC <sup>α</sup>	O BPN <sup>§</sup> foi associado com níveis altos de colesterol total, LDL <sup>*</sup> e apoB (-0,17 mmol/L por 1 kg, p=0,07; -0,18 mmol/L por 1 kg, p=0,04; e -0,07 g/L por 1 kg, p=0,02, respectivamente) e com baixos níveis de colesterol HDL <sup>**</sup> (-0,04 mmol/L por 1 kg, p=0,1).
Ijzerman e colaboradores (2002) Holanda	Coorte	111 pares de gêmeos adolescentes.	Registros do conselho da cidade Questionários Amostras de sangue em jejum.	Regressão linear	Idade, sexo e IMC atual	Peso ao nascer não esteve associado com níveis de latosterol, campesterol e β-sitosterol, os quais são indicadores da síntese e absorção de colesterol. Porém, observou-se uma associação inversa entre peso ao nascer e as concentrações de colesterol total e LDL, após ajuste para sexo, idade e IMC atual.
Stein e colaboradores (2002) Guatemala	Coorte	187 homens e 198 mulheres com idade entre 20 e 29 anos.	Entrevista Amostra capilar em jejum	Teste t Student Teste de qui-quadrado Teste de tendência	Idade Sexo Idade gestacional Suplemento nutricional, Residência urbana/rural	No sexo feminino, o peso ao nascer não foi associado com os níveis de lipídios plasmáticos. No sexo masculino, o peso ao nascer foi inversamente associado ao colesterol total e ao colesterol LDL <sup>*</sup> .

§ BPN = baixo peso ao nascer

\* LDL= lipoproteína de baixa densidade

¥ IAM = infarto agudo de miocárdio

<sup>α</sup> PIG = pequeno para a idade gestacional

\*\* HDL= lipoproteína de alta densidade

<sup>α</sup>IMC = índice de massa corporal



**Tabela4. Resumo dos artigos que estudaram associação entre exposições precoces e subseqüentes níveis de lipídios pelo ano de publicação**

Estudo	Desenho	Amostra	Fonte de Dados	Análises	Ajustes	Conclusões
Kuzawa e colaboradores (2003) Filipinas	Coorte	296 homens e 307 mulheres	Prontuários hospitalares Questionário Amostras de sangue em jejum.	Regressão linear	Sexo	O peso ao nascer $\leq$ 2,6 kg foi associado com níveis de colesterol LDL* maiores ( $\beta$ 9,9 mg/dL; IC95%: 2,4; 17,4; $p < 0,01$ ) e com uma razão de LDL/HDL maior ( $\beta$ 0,22; IC95%: -0,04; 0,48; $p < 0,10$ ) somente no sexo masculino.
Laurén e colaboradores (2003) UK	Meta-análise	39 artigos, incluindo 28578 indivíduos	Medline, Embase, Web of Science	Meta-análise	-	Não houve uma relação consistente entre medidas ao nascer e níveis de lipídios; excetuando os triglicerídeos, os quais mostraram associação negativa ou em forma de U estatisticamente significativa com peso ao nascer.
Mortaz e colaboradores (2003) UK	Coorte	443 adolescentes entre os 8 e 12 anos de idade	Prontuários hospitalares Questionários Amostras de sangue em jejum	Regressão linear múltipla	Medidas atuais, Peso ao nascer Idade gestacional.	As crianças pré-termo tiveram uma síntese de colesterol menor ( $p=0,002$ ) e um catabolismo de colesterol menor ( $p < 0,001$ ) que aquelas nascidas a termo; entretanto, os níveis de colesterol total não foram significativamente diferentes entre os dois grupos.
Owen e colaboradores (2003) UK	1) Transversal  2) Revisão sistemática	1) 1532 adolescentes com idades variando de 13 a 16 anos. 2) 28 estudos com 32 observações (6 na infância; 14 na adolescência e 12 nos adultos)	1) Questionários (recordatório) Certidão de nascimento Amostras de sangue 2) Embase, Medline, Web de ciências.	1) Regressão linear múltipla  2) Teste $X^2$ de Woolf para heterogeneidade	Sexo Idade Etnia Cidade de moradia	No estudo transversal, houve uma relação inversa entre peso ao nascer e níveis de colesterol total [-0,061 mmol/L para cada 1 kg de aumento no peso ao nascer (IC95%: -1,31; 0,008)]. Na revisão sistemática, a associação inversa entre peso ao nascer e níveis de colesterol foi similar à observada no estudo transversal [-0,048 mmol/L para cada 1 kg, (IC95%: -0,078; -0,018)].
Thorsdottir e colaboradores (2003) Islândia	Coorte	120 crianças com idade de 6 anos.	Prontuários hospitalares Questionários Amostras de sangue em jejum	Regressão linear Teste ANOVA Regressão logística Teste t Student	Sexo Idade materna Ingestão de energia ou nutrientes Peso ao nascer	O peso ao nascer não esteve associado com os níveis de lipídios aos seis anos de idade.

§ BPN = baixo peso ao nascer

\* LDL= lipoproteína de baixa densidade

∞ PIG = pequeno para a idade gestacional

\*\* HDL= lipoproteína de alta densidade

‡IMC = índice de massa corporal

**Tabela4. Resumo dos artigos que estudaram associação entre exposições precoces e subseqüentes níveis de lipídios pelo ano de publicação**

Estudo	Desenho	Amostra	Fonte de Dados	Análises	Ajustes	Conclusões
Thorsdottir e colaboradores (2003) Islândia	Coorte	138 crianças com 12 meses de idade.	Questionários Certidão de nascimento Amostras de sangue	Correlação de Pearson Regressão linear Teste t Student	Sexo Crescimento Duração da amamentação	Entre os meninos, para cada aumento de 1 kg no peso ao nascer, o colesterol total aumentou 0,79 mmol/L (p=0,005).
Davies e colaboradores (2004) UK	Coorte	18286 homens e 7557 mulheres (idade entre os 17 e 64 anos)	Questionários Certidão de nascimento Amostras de sangue	Regressão linear múltipla	Idade, sexo, IMC <sup>22</sup> , etnia, classe sócioeconômica, consumo de álcool, tabagismo, atividade física e menopausa	No sexo masculino, o BPN <sup>§</sup> foi associado com níveis de colesterol total maiores [para cada aumento de 1- kg no peso ao nascer, o colesterol total diminuiu -0,07 IC95%: -0,09; -0,04; p<0,001)].
Eriksson e colaboradores (2004) Suécia	Coorte	478 homens	Prontuários hospitalares Amostra de sangue Questionários	Teste t Student Teste ANOVA Teste Qui-quadrado Correlação de Pearson e Spearman	Fatores hereditários, antropométricos e socioeconômicos do adulto.	O colesterol total diminuiu 0,20 mmol/L para cada 1 kg de aumento no peso ao nascer, após ajuste para variáveis antropométricas e socioeconômicas.
Frontini e colaboradores (2004) US	Caso e controle aninhado numa Coorte	1141 adolescentes (57% brancos e 43% pretos)	Prontuários hospitalares Amostras de sangue	Regressão linear	Idade Sexo Etnia	O grupo com BPN <sup>§</sup> teve uma média de colesterol HDL <sup>**</sup> menor (p=0,05) e uma média de colesterol LDL <sup>*</sup> maior (p=0,05) durante a infância (4 a 11 anos) quando comparado com o grupo controle.
Huxley e colaboradores (2004) Austrália	Meta-análise	79 estudos, envolvendo 74122 indivíduos	Embase Medline	Regressão linear	-	O retardo do crescimento intra-uterino não teve um efeito sobre os níveis de colesterol plasmático em idades posteriores.
Huxley e colaboradores (2004) Austrália	Coorte	137 adultos	Certidão de nascimento Questionários Amostras de sangue em jejum	Correlação de Pearson e Spearman Teste de Bonferonni Regressão linear	Idade Sexo IMC <sup>22</sup> Classe social atual Tabagismo	O peso ao nascer não esteve associado com nenhum dos componentes do perfil lipídico na análise univariada. Nos modelos de regressão múltipla, classe social paterna, sexo e tamanho corporal atual foram preditores significativos para os níveis de colesterol HDL <sup>**</sup> .

§ BPN = baixo peso ao nascer

<sup>∞</sup> PIG = pequeno para a idade gestacional

<sup>22</sup>IMC = índice de massa corporal

\* LDL= lipoproteína de baixa densidade \*\* HDL= lipoproteína de alta densidade

**Tabela4. Resumo dos artigos que estudaram associação entre exposições precoces e subseqüentes níveis de lipídios pelo ano de publicação**

Estudo	Desenho	Amostra	Fonte de Dados	Análises	Ajustes	Conclusões
Mzayek e colaboradores (2004) US	Coorte	1155 indivíduos	Certidão de nascimento Prontuários hospitalares Recordatório Amostra de sangue	Teste t Student Teste ANOVA Regressão linear Regressão logística	Idade Sexo Etnia IMC <sup>z</sup> atual	Indivíduos com BPN <sup>§</sup> tiveram níveis de triglicerídeos e colesterol LDL maiores. Esta associação foi mais forte entre afro-americanos.
Skidmore e colaboradores (2004) UK	Coorte	2559 homens e mulheres (média de idade 53 anos)	Prontuários hospitalares Recordatório Amostras de sangue ao acaso	Regressão linear	Altura IMC <sup>z</sup> atual Classe socioeconômica Menopausa	No sexo masculino, para cada aumento de 1 kg no peso ao nascer, o colesterol total diminuiu 0,13 mmol/L (IC95%: -0,23; -0,01). Em ambos os sexos, para cada aumento de 1 kg no peso ao nascer, o colesterol total diminuiu 0,06 mmol/L (IC95%: -0,15; 0,02).
Daly e colaboradores (2005) Nova Zelândia	Coorte	855 adolescentes entre 11 e 13 anos.	Prontuários hospitalares Questionários Amostras de sangue em jejum	Teste Mantel-Haenszel Regressão linear Teste ANOVA	Sexo Idade Etnia	Não houve associação entre peso ao nascer com colesterol total, HDL e triglicerídeos.
Ferrie e colaboradores (2006) UK	Coorte	1084 mulheres e 2290 homens.	Questionários Amostras de sangue em jejum	Correlação de Pearson Regressão linear	Sexo Idade	Não houve associação entre peso ao nascer e níveis de colesterol total, HDL, razão CT <sup>***</sup> /HDL e triglicerídeos.
Lawlor e colaboradores (2006) UK	Meta-análise	30 estudos, envolvendo 33650 homens e 23129 mulheres.	Embase, Medline e base de dados da Web de ciências.	Regressão linear	Idade IMC <sup>z</sup>	Houve evidência de que a associação inversa entre peso ao nascer e colesterol total foi maior no sexo masculino, quando comparados com o sexo feminino. O coeficiente de regressão ajustado para idade foi -0,03 mmol/L (IC95%: -0,06; -0,01; p=0,02).
Skidmore e colaboradores (2006) UK	Coorte	2900 mulheres de 18 a 80 anos de idade.	Questionários Amostras de sangue em jejum	Regressão linear múltipla	Idade Altura IMC <sup>z</sup> Menopausa	Para cada 1- kg de aumento no peso ao nascer, observou-se uma diminuição de 0,08 mmol/L no colesterol total (IC95%: -0,12; -0,04) e uma diminuição de 0,06 mmol/L no colesterol LDL* (IC95%: -0,10; -0,03). Não houve associação significativa com HDL**.

§ BPN = baixo peso ao nascer

\* LDL= lipoproteína de baixa densidade

∞ PIG = pequeno para a idade gestacional

\*\* HDL= lipoproteína de alta densidade

<sup>z</sup>IMC = índice de massa corporal

\*\*\* CT= colesterol total

**Tabela4. Resumo dos artigos que estudaram associação entre exposições precoces e subseqüentes níveis de lipídios pelo ano de publicação**

Estudo	Desenho	Amostra	Fonte de Dados	Análises	Ajustes	Conclusões
Tuya e colaboradores (2006) UK	Caso e controle aninhado numa coorte	131 pares de gêmeos e 89 crianças individuais	Prontuários obstétricos Questionários Amostras de sangue em jejum	Regressão linear múltipla  Teste Mann-Whitney	Idade, sexo, porcentagem da gordura corporal, nível de atividade física, uso de anticoncepcionais orais.	Observou-se associação negativa entre peso ao nascer e colesterol total e LDL* entre o grupo controle de crianças não gêmeas [(-0,53 mmol/L por 1 kg; IC95%: -0,97; -0,09) e (-0,39 mmol/L por 1 kg; IC95%: -0,76; -0,02), respectivamente). Porém, não houve associação significativa entre peso ao nascer e níveis de lipídios nas análises de gêmeos pareados e não-pareados.
Jaddoe e colaboradores (2007) Holanda	Coorte	192 homens e 158 mulheres	Questionários Amostra de sangue	Regressão linear	Altura, peso, IMC <sup>2</sup> atual Tabagismo, consumo de álcool Peso ao nascer	Crianças de mães que fumaram na gravidez mostraram uma mudança anual em colesterol total de 0,12 mmol/L a cada 10 anos (IC95%: 0; 0,23), quando comparadas com crianças cujas mães não fumaram na gravidez. O colesterol HDL** e o LDL* mostraram tendências de diminuição e aumento, respectivamente, em crianças de mães que fumaram na gravidez, quando comparadas com crianças cujas mães não fumaram na gravidez. Porém essas relações não foram significativas.

<sup>2</sup>IMC = índice de massa corporal

\* LDL= lipoproteína de baixa densidade

\*\* HDL= lipoproteína de alta densidade

### 3. JUSTIFICATIVA

A dislipidemia está fortemente associada à ocorrência de cardiopatia isquêmica que, por sua vez, é a principal causa de óbitos em muitos países.<sup>2</sup> Em 2000, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que 4,4 milhões de mortes no mundo foram decorrentes de níveis de colesterol aumentado.<sup>2</sup> No Brasil, as DCV são a principal causa de óbito<sup>3</sup> e, atualmente, são a maior causa de gastos em cuidados médicos no Sistema Único de Saúde.<sup>3,111</sup>

O colesterol está diretamente envolvido na formação do ateroma, processo inflamatório do endotélio vascular, fortemente associado com o risco de DCV.<sup>8, 10</sup> Estudos histopatológicos sugerem que a formação do ateroma começa na infância e progride com a idade.<sup>12-14</sup> Portanto, especialistas sustentam que a prevenção primária das DCV deve começar ainda na infância,<sup>11</sup> centrando os esforços na identificação dos determinantes que agem desde os períodos iniciais da vida.<sup>112</sup>

Estudos epidemiológicos recentes têm demonstrado que algumas exposições ocorridas na gestação ou nos primeiros anos de vida estão relacionadas com os níveis de lipídios e com a mortalidade por DCV.<sup>24, 26, 31, 81, 113-115</sup> De acordo com a hipótese da origem precoce das doenças no adulto, o crescimento do feto em um ambiente restritivo leva ao desenvolvimento de mecanismos adaptativos que programam o desenvolvimento de doenças na vida adulta.<sup>18, 19, 23, 24, 27, 112</sup>

A maioria dos estudos que tem avaliado a associação entre perfil lipídico e exposições precoces tem utilizado o BPN como indicador de um ambiente intra-uterino

adverso.<sup>31, 33, 39-41, 57-101,102-109</sup> No entanto, é importante salientar que o BPN pode ser o resultado tanto do RCIU como de um nascimento prematuro (antes da semana 37 de gestação).<sup>34, 116</sup> Sendo assim, o BPN compreende um grupo heterogêneo de crianças: aquelas que nascem pré-termo, aquelas que apresentaram um atraso no crescimento intra-uterino ou aquelas que nascem com as duas condições.<sup>34, 116</sup> Portanto, o efeito avaliado nesses estudos pode estar sendo diluído pelo fato do peso ao nascer refletir diferentes determinantes.

De acordo com a recomendação da OMS, toda criança cujo peso ao nascer de acordo com a idade gestacional e o sexo estiver abaixo do percentil 10 da população de referência de Williams, deveria ser classificada como pequena para a idade gestacional (PIG).<sup>117</sup> Geralmente, utiliza-se esta definição como um indicador de RCIU, no entanto, é importante ter em mente que nem toda criança que sofreu RCIU é classificada como PIG.<sup>116, 117</sup> Por este motivo, no presente projeto, pretende-se avaliar, não só o efeito do nascimento pequeno para a idade gestacional, como também o efeito de fatores reconhecidamente associados com RCIU -IMC materno pré-gestacional e tabagismo materno.<sup>117</sup>

Descrever as cadeias causais que explicam as associações entre exposições no início da vida com os níveis de lipídios plasmáticos é de particular interesse uma vez que permitiria estabelecer a relevância das hipóteses da origem precoce sobre o desenvolvimento das DCV. A literatura sobre a relação de determinantes precoces e lipídios em adolescentes é ainda muito escassa em países de renda baixa e média, justamente onde há uma maior propensão para a subnutrição precoce e posterior incremento do aporte nutricional.<sup>118</sup> Dada a importante relação entre as concentrações

de lipídios sanguíneos e a ocorrência subsequente de DCV, o estudo permitirá identificar grupos de alto risco, nos quais as medidas preventivas sejam focalizadas.

#### **4. MARCO TEÓRICO**

No final da década de 1980, David Barker e seus colegas de Southampton observaram que a distribuição da doença cardíaca no Reino Unido estava mais relacionada com o lugar de nascimento do que com o lugar de moradia na idade adulta. Sugerindo, portanto, que eventos precoces na vida poderiam predispor a ocorrência de doenças cardíaca. Este grupo realizou estudos em homens que nasceram em Hertfordshire entre 1911 e 1930, observando que o BPN estava associado ao aumento no número de óbitos por doenças coronárias,<sup>119</sup> bem como ao aumento dos fatores de risco cardiovasculares, como a hipercolesterolemia, a intolerância à glicose, a diabetes, a hipertensão, as concentrações de apolipoproteína B, os fatores de coagulação e a obesidade central. Esses achados levaram à formulação da hipótese de que as DCV em adultos teriam suas origens na vida fetal e na infância. A restrição nutricional durante as primeiras etapas da vida, além de conduzir ao baixo peso e baixa estatura, dependendo do período, também determina mudanças seletivas na composição corporal, no eixo hormonal e no metabolismo. Este fenômeno é conhecido como *programação*.<sup>31</sup> Posteriormente, essa associação foi relatada em outros locais.<sup>27, 112, 120-122</sup>

A seguir será apresentada uma reconstrução conceitual das teorias sobre a origem precoce das doenças e os fatores que atuam diretamente sobre o ambiente fetal.

#### 4.1 Teorias sobre a origem precoce das doenças

As primeiras interpretações neste sentido surgem a partir da psicanálise. Freud, em seus estudos, propõe que experiências precoces na vida podem modificar os padrões comportamentais com repercussões na vida adulta, na personalidade e na saúde mental.<sup>123</sup> Em 1966, Dubos<sup>124</sup> expandiu este conceito para mostrar que exposições precoces, como ambiente e dieta, podem afetar a saúde física na vida adulta. Tal idéia ficou conhecida como *freudianismo biológico*.

Posteriormente, Davey-Smith ampliou o conceito de Dubos para abordar a questão da influência dos determinantes precoces de doenças em geral, criando um novo termo, o *freudianismo epidemiológico*.<sup>125</sup> Este postula que uma exposição atuando durante um período específico pode ter efeitos a longo prazo ou de longa duração na estrutura ou no funcionamento dos órgãos, tecidos e sistemas corporais. Esse modelo também é conhecido como “modelo de período crítico”, “programação biológica” ou “modelo de latência”, cuja influência no decorrer do tempo é pouco modificada por experiências posteriores, sendo, portanto, total ou parcialmente irreversível.<sup>24</sup>

No contexto das doenças crônicas, é importante diferenciar o efeito da exposição sobre a estrutura do organismo do efeito sobre a função. Tomemos como exemplo o RCIU, que pode ter um efeito adverso e permanente sobre o número de células musculares que o feto desenvolve. Neste caso, a adaptação evolutiva traria vantagens para a criança, que cresceria em um ambiente com disponibilidade limitada de nutrientes. Posteriormente, em um ambiente propício, a criança pode compensar esta redução através de hipertrofia e, portanto, em termos funcionais, não apresentar um déficit evidente. Deste modo, uma capacidade adaptativa tem significado evolutivo,



sendo que o déficit (hormonal, físico, ou metabólico) pode ficar mascarado até a vida adulta ou a velhice. Nesta fase, os déficits estruturais subjacentes tornam-se mais aparentes. Da mesma forma, isto poderia ser aplicado a sistemas hormonais e metabólicos, que podem apresentar uma regulação positiva ou negativa durante a vida fetal, mas que ainda são possivelmente modificados por exposições na vida adulta.<sup>24</sup>

Existem evidências de que a restrição nutricional precoce pode ter conseqüências a longo prazo, que seriam mais exageradas quando acompanhadas de excesso de peso ou obesidade em etapas posteriores da vida, formando a base para a hipótese do “fenótipo econômico” (ou *thrifty phenotype hypothesis*).<sup>118,126</sup> Esta teoria prediz que déficits precoces na vida, como a deficiente nutrição intra-útero, são interpretados pelo feto como indicativo de adversidade no ambiente externo e, como conseqüência, o feto desenvolve um metabolismo “econômico” (mediado pela insulina) e adaptado para sobreviver a um ambiente pós-natal desfavorável. As adaptações associadas com a sub-nutrição fetal podem ser prejudiciais para os indivíduos que experimentam uma nutrição adequada ou excessiva após o nascimento, conduzindo a obesidade.<sup>127,128</sup> (Figura 1) Essas observações podem explicar porque a prevalência da síndrome metabólica é baixa em regiões de África onde uma pobre nutrição fetal é seguida por uma pobre nutrição pós-natal. Mas em populações que experimentam mudanças rápidas, passando da escassez para fartura de alimentos, com uma diminuição na atividade física, a prevalência da síndrome metabólica é mais alta. Existem algumas evidências, suportando esta hipótese. Por exemplo, os indivíduos expostos durante a gestação, a fome na Holanda ao final da Segunda Guerra Mundial apresentaram tolerância à glicose menor que aqueles que não foram expostos.<sup>36</sup> Além disso, estudos de gêmeos monozigóticos têm observado que o gêmeo com um menor peso ao nascer tem maior

susceptibilidade a diabetes.<sup>129</sup> Igualmente, os filhos de mães que fumaram durante a gravidez - uma causa de restrição do aporte nutricional intra-uterino - têm uma maior probabilidade de apresentar obesidade<sup>130</sup> e diabetes tipo 2.<sup>131</sup>

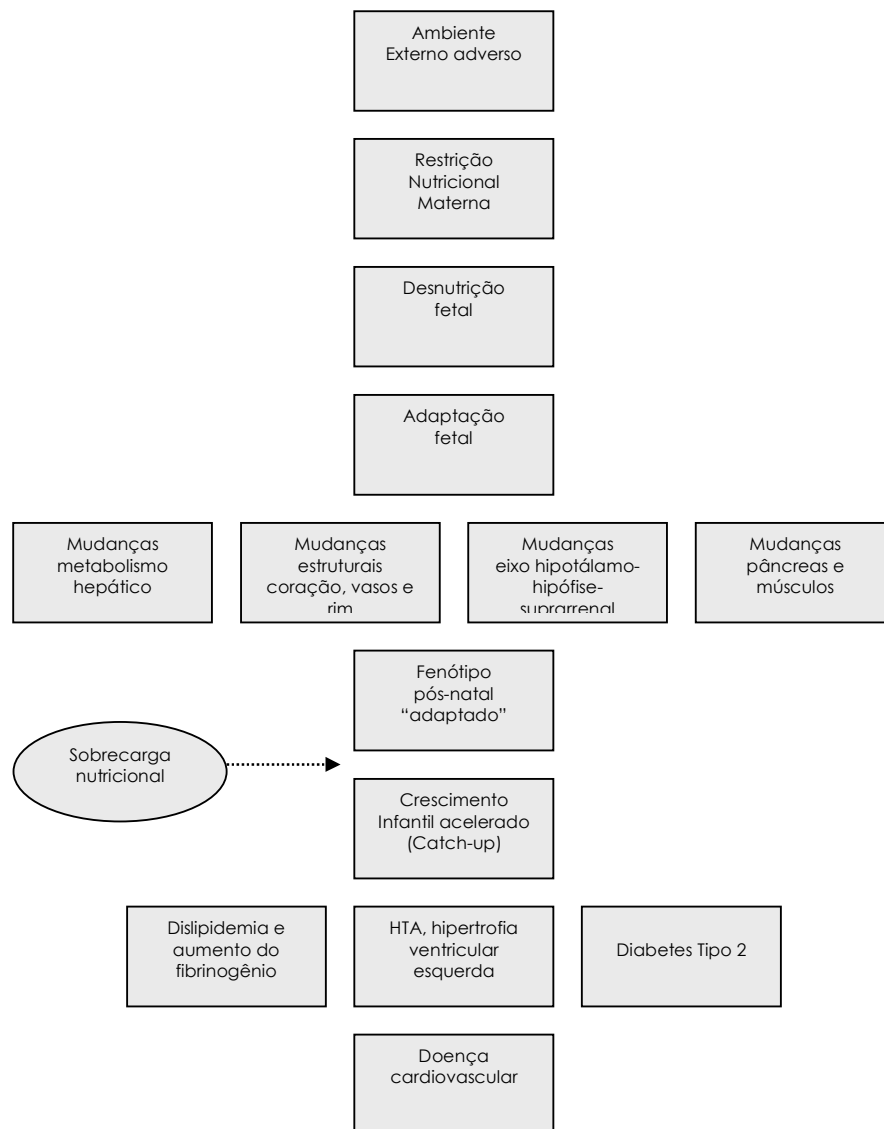


Figura1. Adaptado de Duran, P. Nutrición temprana y enfermedades en la edad adulta. Arch. argent. pediatr 2004; 102(1) e Leon, D. Biological theories, evidence, and epidemiology. Int J of Epidemiol 2004;33:1167–1171.

O presente estudo se apóia na hipótese do fenótipo econômico para tentar estabelecer uma associação entre crescimento intra-uterino e os níveis de lipídios plasmáticos.

## **4.2 Fatores que atuam sobre o ambiente fetal**

### **a) Exposições ambientais adversas**

Inúmeros fatores ambientais relacionados com peso ao nascer têm sido documentados.<sup>34, 132</sup> Entre os fatores socioeconômicos e demográficos que aumentam o risco de BPN estão a idade materna (menores de 20 anos ou maiores de 35 anos),<sup>34</sup> a ocupação materna (particularmente ocupações que a exponham a mãe ao fumo passivo),<sup>132</sup> a baixa escolaridade,<sup>34</sup> a paridade (o primeiro filho tem maior risco de apresentar menor peso ao nascer)<sup>34</sup> e pequeno intervalo inter-partal.<sup>34</sup> Entre os fatores comportamentais estão o uso de drogas ou álcool e o fumo materno.<sup>34,132</sup>

### **b) Características biológicas da mãe**

Múltiplos fatores podem operar através das medidas antropométricas da mãe ou do seu metabolismo.<sup>133</sup> A altura materna, o peso pré-gestacional e o ganho de peso na gestação, por sua vez, influenciam o peso ao nascer de seus filhos. As mulheres de baixa estatura, com baixo peso pré-gestacional e menor ganho de peso na gravidez tendem a ter filhos pequenos.<sup>134</sup> Além disso, o peso ao nascer é afetado pelo próprio crescimento fetal materno.<sup>135</sup>

### **c) Características genéticas**

Associações entre o peso ao nascer dos pais e dos filhos encontradas em estudos epidemiológicos sugerem que genes fetais podem ter um papel na correlação dos pesos entre as gerações.<sup>136</sup> Conley e colaboradores relataram que os fetos com genótipo (ALPp\*I/\*I) para a Fosfatase Alcalina Placentária (PLAP) tiveram menor prevalência de BPN do que os que tinham outro genótipo.<sup>132</sup>

### **4.3 Conseqüências do ambiente intra-uterino adverso**

O crescimento fetal é determinado pela regulação crítica da multiplicação, organização e diferenciação celular do embrião, incluindo crescimento e maturação dos diferentes órgãos e sistemas. Este processo depende do perfil genético, da unidade mãe-placenta-feto, de adequada nutrição e suplemento de oxigênio para o desenvolvimento do feto e do ambiente hormonal materno e fetal.<sup>135</sup> Alterações em alguns destes fatores pode ter como conseqüência o retardo no crescimento intra-uterino.

Estudos epidemiológicos, em diferentes regiões, têm mostrado que o crescimento fetal está inversamente associado com a morbimortalidade em homens e mulheres.<sup>114, 115, 137</sup> Embora os mecanismos ainda não sejam conhecidos, tem-se sugerido que as anormalidades no metabolismo dos lipídios plasmáticos podem, em parte, ser mediadores de essas associações. Existem evidências, que o colesterol total, LDL e apolipoproteína B, estão inversamente relacionados com o peso ao nascer.<sup>81, 83</sup> Esta associação tem sido atribuída a uma resposta à subnutrição intra-uterina que pode induzir mudanças permanentes na estrutura e função do fígado, órgão regulador do metabolismo dos lipídios. Estas mudanças podem ter efeitos negativos sobre o metabolismo dos lipídios e conduzir a um perfil lipídico aterogênico na vida adulta.<sup>138</sup>

## **4.4 Fatores que determinam os níveis de lipídios plasmáticos**

### **a) Fatores genéticos**

Os fatores genéticos explicam, em parte, a variabilidade interindividual do colesterol plasmático em resposta ao consumo de gorduras.<sup>139</sup> Por exemplo, o LXRa é um fator de transcrição expressado predominantemente no fígado, regulando a expressão dos genes que codificam proteínas envolvidas no metabolismo do colesterol.<sup>140</sup> Sugere-se que esse fator possa estar relacionado com a variabilidade inter-individual observada na resposta do colesterol plasmático às mudanças na ingestão de colesterol na dieta.<sup>141</sup>

Nos Estados Unidos, Chen e colaboradores<sup>142</sup> examinaram os *loci* genéticos que influenciam o colesterol HDL, o colesterol LDL e os triglicerídeos em indivíduos brancos e pretos pertencentes ao estudo de coorte da Bogalusa. O objetivo do estudo foi observar as influências dos *loci* sobre os níveis e as tendências a longo prazo destes lipídios. Encontrou-se no cromossoma 1 e 19 uma ligação com os níveis e tendências a longo prazo do colesterol LDL nesta comunidade, sugerindo que os *loci* genéticos destes cromossomas afetam, desde a infância, a variabilidade interindividual e intra-individual dos níveis de LDL, através de interações genéticas e ambientais. Esta associação não se fez evidente para o colesterol HDL e para os triglicerídeos, indicando a existência de múltiplos genes com efeitos menores ou moderados sobre estes.

### **b) Programação intra-uterina**

Experimentos com animais têm observado que a subnutrição intra-uterina provoca mudanças no metabolismo dos lipídios, através de alterações da microestrutura do fígado. Laurén e colaboradores<sup>106</sup> revisaram as evidências sobre o efeito do BPN sobre anormalidades no perfil lipídico e a única associação consistente e inversa com o peso

ao nascer foi para os níveis de triglicérides. Uma explicação para a controvérsia entre os estudos animais e humanos é a possibilidade de que os efeitos do peso ao nascer sejam mascarados pelo subsequente efeito da alimentação na infância. Outra possibilidade é a de que o peso ao nascer não seja o indicador mais apropriado para refletir as condições intra-uterinas, mais especificamente a nutrição intra-uterina. Por exemplo, em adultos as concentrações de colesterol total e LDL não estão associadas com o BPN, mas sim com o índice de massa corporal materno no início da gravidez.<sup>19</sup>

### **c) Amamentação**

O aleitamento na infância pode ter um efeito de programação a longo prazo sobre a síntese de colesterol, através de regulação negativa da enzima hepática hidroximetilglutaril coenzima A redutase (HMGCoA).<sup>143</sup> Esta hipótese é sustentada por estudos com animais, nos quais se têm observado que exposições precoces a níveis elevados de colesterol estão associadas à diminuição dos níveis de colesterol em idades subsequentes. Devlin e colaboradores<sup>144</sup> descreveram que a HMG-CoA redutase foi maior ( $p < 0,05$ ) em porcos alimentados com fórmula do que nos porcos alimentados com leite; entretanto, o RNAm para o receptor de LDL não foi independente da dieta nos primeiros anos de vida. A HMGCoA é a enzima limitante da biossíntese de colesterol a partir do acetato.

### **d) Nutrição e crescimento acelerado nos primeiros anos de vida**

O alto consumo de nutrientes nas primeiras etapas de vida pós-natal, especialmente entre crianças que sofreram RCIU, pode programar alterações vasculares associadas com aterosclerose e DCV.<sup>26</sup> Outros estudos indicam que indivíduos com BPN que apresentam, posteriormente, um grande aumento no peso (*catch-up*) são mais propensos

a desenvolver obesidade,<sup>145</sup> hipertensão,<sup>146</sup> resistência à insulina,<sup>147</sup> intolerância à glicose/diabetes,<sup>148</sup> síndrome metabólica e DCV.<sup>149</sup> As evidências do efeito do crescimento na infância sobre a resistência à insulina e a DCV, mostram que existe uma associação positiva entre eles.<sup>150</sup> A programação fetal pode conduzir a um aumento na resposta aos fatores ambientais, assim como ao estresse psicossocial<sup>151</sup> ou sobre-nutrição na vida pós-natal, resultando na suscetibilidade para o desenvolvimento de DCV.

Fagerberg e colaboradores<sup>97</sup> estudaram o efeito do BPN e do aumento pronunciado de peso em adultos jovens sobre a presença de fatores de risco cardiovasculares. A razão entre o peso aos 18 anos e o peso ao nascer correlacionou-se com os níveis de triglicérides ( $r=0,10$ ,  $p < 0,05$ ), colesterol HDL ( $r=-0,13$ ,  $p < 0,01$ ) e colesterol LDL ( $r=-0,17$ ,  $p < 0,05$ ) aos 58 anos. Esses resultados sugerem, portanto, que o ganho de peso entre o nascimento e a idade adulta está associado com o perfil lipídico.<sup>97</sup>

#### **e) Estilo de vida**

Certas condições relacionadas com o estilo de vida podem agir sobre os níveis dos lipídios plasmáticos. Por exemplo, a ingestão elevada de carboidratos simples leva à produção hepática de VLDL, por mecanismos relacionados com a liberação de insulina, a qual *per se* aumenta a síntese de VLDL.<sup>152</sup> As dietas ricas em ácidos graxos saturados e colesterol aumentam os níveis séricos de LDL. O consumo de bebidas alcoólicas tem um efeito variável nos lipídios plasmáticos. O efeito mais comum é o aumento dos triglicérides, através do estímulo a secreção hepática de VLDL, possivelmente por inibir a oxidação hepática dos ácidos graxos livres, que posteriormente promovem a síntese de triglicérides e a secreção de VLDL.<sup>152</sup> O sedentarismo reduz o gasto calórico

e, provavelmente, contribui para a obesidade e seus fatores associados como a resistência à insulina e a dislipidemia.<sup>153</sup>

#### **f) Composição corporal**

Pessoas com sobrepeso e obesidade têm maior risco de apresentar dislipidemia, principalmente hipertrigliceridemia. Nestes indivíduos, é freqüente observar um aumento na massa de adipócitos e resistência à insulina, o qual pode ter múltiplos efeitos no metabolismo dos lipídios. Liberam-se mais ácidos graxos livres do tecido adiposo em direção ao fígado, onde são re-esterificados nos hepatócitos, para então formar os triglicerídeos. Estes últimos são empacotados nas lipoproteínas VLDL para sua posterior secreção a circulação. Além disso, nestes indivíduos, é freqüente observar uma diminuição nos níveis de colesterol HDL. Por outro lado, a perda de peso é geralmente associada com uma diminuição das lipoproteínas ricas em triglicerídeos e um aumento no colesterol HDL.<sup>152</sup>

#### **g) Fatores socioeconômicos**

A hipótese de Forsdahl sugere que uma privação nutricional na infância seguida de uma abundante dieta na vida adulta leva a um aumento dos níveis de colesterol plasmático.<sup>154</sup> Estudos relacionando as condições socioeconômicas na infância com os níveis de lipídios na vida adulta têm encontrado diferentes resultados para homens e mulheres. Enquanto se têm observado uma associação consistente entre níveis de lipídios plasmáticos elevados e baixas condições socioeconômicas baixas em mulheres, esta relação tem sido menos consistente em homens.<sup>154</sup>

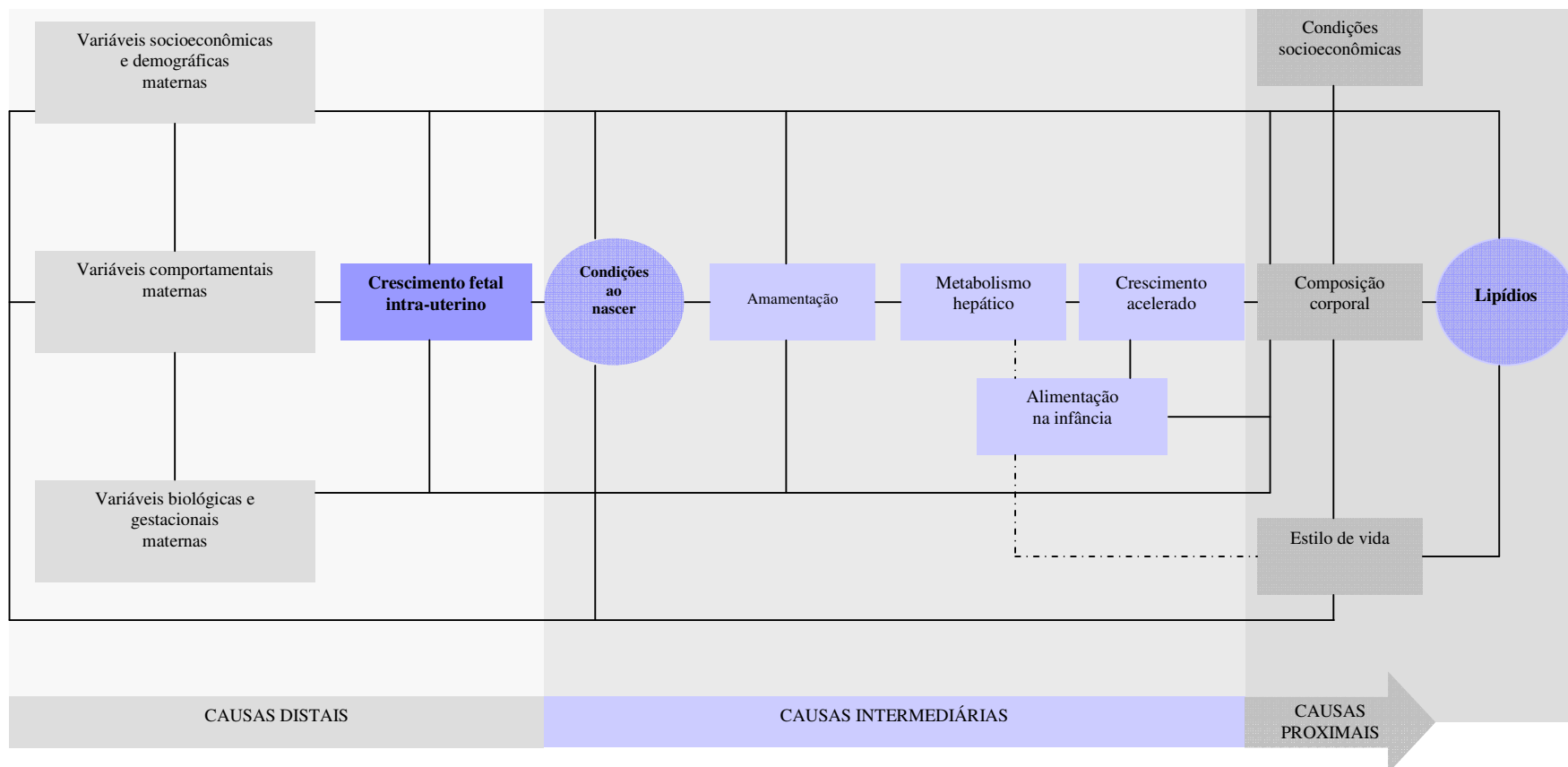


#### **4.5 Modelo conceitual**

Os modelos conceituais pressupõem a existência de uma cadeia de inter-relações na determinação do perfil lipídico, na qual os fatores mais distais podem condicionar o efeito daqueles que lhes são hierarquicamente inferiores. As categorias de primeiro nível são as mais distais na cadeia de causalidade e determinam as de níveis inferiores, através das quais exercem todo o seu efeito ou parte dele sobre o perfil lipídico. As categorias mais proximais aos desfechos podem atuar como seus determinantes diretos ou serem fatores mediadores do efeito de uma categoria mais distal.<sup>155</sup>

Nesse sentido, partiu-se do pressuposto de que o crescimento intra-uterino é influenciado por características biológicas e fatores comportamentais, socioeconômicos e demográficos maternos.

Nesse modelo, também se leva em conta possíveis fatores mediadores e de confusão que podem interagir na associação entre o crescimento intra-uterino e os lipídios plasmáticos na adolescência. Consideram-se como possíveis fatores mediadores aquelas variáveis que são parte da cadeia causal que liga a exposição com o desfecho, como, por exemplo, dieta, IMC e classe socioeconômica na adolescência. Já as características maternas no momento da gestação serão consideradas como possíveis fatores de confusão (renda familiar, idade, escolaridade, cor da pele, paridade, fumo materno, IMC pré-gestacional). O modelo conceitual que irá embasar a análise do presente estudo está apresentado na Figura 2.



**Figura 2.** Modelo conceitual de causalidade entre o peso e a idade gestacional ao nascer (exposições) e os níveis de lipídios plasmáticos (desfechos).

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 OBJETIVO GERAL**

Determinar a associação entre alguns fatores pré-natais e neonatais e o perfil lipídico em adolescentes da coorte de 1982 na cidade de Pelotas, RS, Brasil.

### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Avaliar a associação entre o colesterol plasmático e suas frações (VLDL, LDL, HDL), o colesterol não-HDL, a razão LDL/HDL e os triglicerídeos séricos com as seguintes variáveis pré-natais:

- IMC pré-gestacional materno
- Tabagismo materno na gestação

2. Avaliar a associação entre o colesterol plasmático e suas frações (colesterol VLDL, LDL, HDL), o colesterol não-HDL, a razão LDL/HDL e os triglicerídeos séricos com o RCIU.

## **6. HIPÓTESES**

1) Quanto menor o IMC pré-gestacional, maiores serão os níveis plasmáticos de colesterol total, suas frações (VLDL, LDL), colesterol não-HDL, razão LDL/HDL e triglicerídeos, e menor os níveis plasmáticos de colesterol HDL na adolescência.

2) Os níveis plasmáticos de colesterol total, suas frações (VLDL, LDL), colesterol não-HDL, razão LDL/HDL e triglicerídeos serão mais elevados entre adolescentes cujas mães fumaram durante a gestação, em comparação com filhos de não fumantes. Além disso, os níveis plasmáticos de colesterol HDL serão menores no grupo de adolescentes de mães tabagistas.

3) Os níveis plasmáticos de colesterol total, suas frações (VLDL, LDL), colesterol não-HDL, razão LDL/HDL e triglicerídeos serão maiores nos adolescentes que nasceram com RCIU, e os níveis de colesterol HDL serão menores neste grupo.

## **7. METODOLOGIA**

### **7.1 METODOLOGIA DO ESTUDO DE COORTE DE 1982**

#### **7.1.1 Características da cidade de Pelotas-RS no ano 1982**

O estudo de coorte foi iniciado no ano de 1982 na cidade de Pelotas (situada na região sul do Brasil), neste ano a taxa de mortalidade infantil foi de aproximadamente 40 óbitos /1000 nascidos vivos. A população era de 250.000 habitantes na área urbana e a economia da região era baseada em atividades agrícola e pecuária.<sup>156, 157</sup>

#### **7.1.2 Coorte de Nascimentos de Pelotas do ano de 1982 e acompanhamentos**

##### **a) Estudo perinatal**

Todas as crianças nascidas entre 1º de janeiro e 31 de dezembro de 1982 nas três maternidades da cidade de Pelotas, foram identificadas e as mães entrevistadas logo após o parto através de um questionário aplicado por estudantes de Medicina e médicos

recém-formados. Os questionários incluíram informações sobre fatores socioeconômicos e demográficos, assim como dados sobre a gestação e suas intercorrências.<sup>156, 157</sup>

A amostra incluiu 5914 crianças nascidas vivas em 1982, cujas famílias moravam na zona urbana; crianças que foram acompanhadas em diversas ocasiões.<sup>156, 157</sup>

Os nascidos entre janeiro e abril foram acompanhados em 1983 com aproximadamente um ano de idade (n=1.916; 20,7% de perdas), quando foram coletados dados adicionais com as mães e realizadas medidas antropométricas das crianças.<sup>156, 157</sup>

#### **b) Acompanhamentos: 1984 e 1986**

Em 1984 (idade média de 20 meses) e em 1986 (idade média de 42 meses) foram visitadas todas as casas (aproximadamente 70.000) da área urbana de Pelotas a procura das crianças nascidas em 1982. Ao final do censo, procurou-se a partir do último endereço, aquelas crianças que não foram localizadas. Em 1984 foram localizadas 87,2% das crianças e em 1986 84,1% das crianças da coorte original.<sup>156, 157</sup>

Durante os estudos de acompanhamento, aplicava-se à mãe ou ao responsável pela criança, questionários padronizados com perguntas sobre variáveis socioeconômicas, demográficas, ambientais e referentes a aspectos da dieta, da saúde, do uso de serviços médicos (consultas preventivas, curativas e hospitalizações) e do desenvolvimento da criança. Os questionários foram aplicados por universitários das áreas da saúde e serviço social. As crianças eram pesadas com balanças portáteis CMS tipo Salter e

medidas com um infantômetro AHRTAG. A metodologia de pesagem e mensuração era padronizada e, antes do início de cada fase do trabalho de campo, os entrevistadores foram treinados durante diversas sessões realizadas em creches. Cerca de 5% das entrevistas e mensurações eram repetidas por um supervisor para controle de qualidade.<sup>156, 157</sup>

### **c) Acompanhamento: 2000**

De janeiro a abril do ano 2000, todos os homens nascidos em 1982 deveriam comparecer na Junta de Alistamento Militar. Um assistente de investigação foi enviado à Junta de Alistamento Militar para entrevistar a todos os homens e identificar se eles pertenciam à coorte. Dos 3037 meninos nascidos na coorte, 2890 estavam presumidamente vivos e 2047 foram identificados durante o recrutamento.<sup>156-158</sup>

De julho a setembro, todos aqueles que foram recrutados, deviam ser submetidos a um exame médico de seleção. Um grupo de pesquisadores esteve presente nessa ocasião e aqueles que foram identificados como membros da coorte, depois de assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, passaram pelos seguintes procedimentos:

- Entrevista, através de questionário aplicado, cobrindo temas não sensíveis.
- Entrevista, através de questionário confidencial, abordando temas sensíveis; o questionário com um número de identificação era colocado pessoalmente pelo entrevistado numa urna.
- Medição da pressão arterial, utilizando um esfigmomanômetro de mercúrio (Sankey; São Paulo - Brasil).
- Exame antropométrico, que incluiu as seguintes medidas:

Altura de pé e sentada: utilizando um estadiômetro CMS (Londres, Inglaterra).

Peso: foram pesados vestindo shorts, utilizando uma balança Tanita (modelo TBF-305; Tóquio, Japão), que estimava a composição corporal através da bioimpedância.

Pregas cutâneas subescapular e tricípital: utilizando um plicômetro de pregas Holtain com 0,2mm de precisão (Dyfed, Inglaterra).

Circunferência do braço: utilizando uma fita metálica não extensível com 1 mm de precisão (CMS, Londres, Inglaterra).

Massa gorda e massa livre de gordura: estimadas através de bioimpedância.

- Medição do perfil lipídico (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, colesterol VLDL, razão LDL/HDL e triglicerídeos).

Oito entrevistadores aplicaram o questionário e mediram a pressão arterial; estas medidas foram padronizadas por um cardiologista experiente. Dos 2047 membros da coorte que se apresentaram ao recrutamento, 198 não compareceram ao exame médico. Uma equipe móvel procurou os indivíduos que não se apresentaram ao recrutamento, a partir do último endereço conhecido. Assim, 2250 (74,09%) membros da coorte foram entrevistados, que somados aos 143 óbitos identificados até o início do acompanhamento, dá uma taxa de acompanhamento de 78,9%.<sup>156</sup>

O presente estudo utilizará dados desta visita. A inclusão somente da população masculina desta coorte está justificada pelo fato que eles constituem um grupo com maior risco de apresentar eventos cardiovasculares. Segundo dados da OMS, aproximadamente, 53% dos óbitos por doença isquêmica coronária ocorre em homens, incluindo todos os grupos etários.<sup>1</sup>

## **7.2 JUSTIFICATIVA DE DELINEAMENTO**

O delineamento do presente estudo é de tipo coorte. Esse tipo de estudo caracteriza-se pelo seguimento, no tempo, de um grupo de pessoas com alguma característica em comum. Por determinar a presença da exposição, antes do aparecimento da doença, converte-se no melhor delineamento para avaliar os efeitos a longo prazo de exposições ocorridas durante a gestação ou infância. Além da clara definição da relação temporal, os estudos de coorte são menos suscetíveis ao viés de informação e a causalidade reversa.

## **7.3 POPULAÇÃO-ALVO**

Indivíduos do sexo masculino pertencentes ao estudo de coorte de nascimentos de Pelotas do ano de 1982.

## **7.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE**

### **7.4.1 Critérios de inclusão**

- Ter nascido nos hospitais do município de Pelotas entre 1º de janeiro e 31 de dezembro do ano de 1982.
- Ser do sexo masculino.

### **7.4.2 Critérios de exclusão**

- Ter nascido em casa e não ter sido levado ao hospital, logo após o nascimento.
- No momento do nascimento, a família não residia na zona urbana do município de Pelotas.



## **7.5 DEFINIÇÃO OPERACIONAL DAS VARIÁVEIS**

### **7.5.1 Variáveis dependentes**

Neste estudo será avaliado o perfil lipídico constituído pelos níveis plasmáticos de colesterol total e frações (LDL, HDL, VLDL), colesterol não-HDL, razão LDL/HDL e de triglicérides, coletados no seguimento do ano 2000. A definição operacional destas variáveis está na Tabela 5.

As amostras de sangue para a realização do perfil lipídico foram coletados no momento do alistamento militar. Levando em conta que os jovens chegaram à base militar às 6:00 da manhã e após o exame físico, médico e intelectual, foram obtidas as amostras de sangue por venopunção entre as 10:30 e o meio dia, considera-se que as amostras foram coletadas com um tempo de jejum médio de seis horas. A venopunção foi realizada por auxiliares de enfermagem. Em geral, foram extraídos 12 mL de sangue de cada indivíduo.<sup>158</sup>

As amostras de sangue foram centrifugadas e os soros foram guardados em tubos adequados, etiquetados com o respectivo número de identificação do indivíduo e congelado a uma temperatura de -80°C para análises posteriores. Os dados sobre o perfil lipídico estão disponíveis para 73% dos membros masculinos da coorte.

**Tabela 5. Definição operacional das variáveis dependentes do estudo.**

<i>Variável</i>	<i>Definição</i>	<i>Medição</i>	<i>Escala</i>	<i>Unidade</i>
Colesterol Total	Definido como a soma do colesterol sangüíneo transportado pelas lipoproteínas VLDL, LDL e HDL.	Métodos enzimáticos ( <i>Dimension clinical chemistry system; Dade Behring</i> ).	Contínua	mg/dL
Colesterol LDL	Definido como os níveis de colesterol sangüíneo transportado pelas lipoproteínas LDL ( <i>Low Density Lipoprotein</i> ).	Calculados usando a fórmula de <i>Friedewald</i> . <sup>159</sup>	Contínua	mg/dL
Colesterol VLDL	Definido como os níveis de colesterol transportados pelas lipoproteínas VLDL ( <i>Very Low Density Lipoprotein</i> ).	Estimados a partir dos níveis de triglicerídeos. <sup>159</sup>	Contínua	mg/dL
Colesterol HDL	Definido como os níveis de colesterol transportados pelas lipoproteínas HDL ( <i>High Density Lipoprotein</i> ).	Métodos enzimáticos ( <i>Dimension clinical chemistry system; Dade Behring</i> ).	Contínua	mg/dL
Colesterol não-HDL	Definido como os níveis de colesterol contidos nas lipoproteínas potencialmente aterogênicas.	Calculado a partir da seguinte fórmula: $cnãoHDL = CT - cHDL$ <sup>17</sup>	Contínua	mg/dL
Triglicerídeos	Definido como os níveis de triglicerídeos transportados pelas lipoproteínas VLDL.	Métodos enzimáticos ( <i>Dimension clinical chemistry system; Dade Behring</i> ).	Contínua	mg/dL
Razão LDL/HDL	Definida como a relação entre o colesterol LDL e o colesterol HDL.	Conforme descrito acima.	Contínua	-

### 7.5.2 Variáveis independentes:

No presente trabalho, as variáveis independentes ou explanatórias a serem avaliadas foram coletadas no estudo perinatal no ano de 1982.

#### a) Variáveis pré-natais:

**IMC materno pré-gestacional:** razão entre o peso da mãe (kg) e a altura em metros ao quadrado ( $kg/m^2$ ) antes da gravidez. O peso da mãe foi obtido junto à carteira de pré-

natal ou auto-referidos. A altura foi medida pela equipe de pesquisa. Para a análise de dados esta variável será categorizada em quartis e tercís.

**Tabagismo durante a gestação:** Consumo de tabaco em qualquer forma ou intensidade durante a gestação. Além de ser analisada como variável dicotômica (Sim / Não) ver-se-á o efeito da duração do tabagismo (nunca fumou / fumou parte da gravidez /fumou durante toda a gravidez) e da intensidade (não fumou / fumou menos de 15 cigarros por dia / fumou 15 ou mais cigarros por dia), para esta variável, obtivemos informações para 99,8% dos membros da coorte.

**b) Variáveis neonatais:**

**Retardo do crescimento intra-uterino:** será definido como o peso ao nascer abaixo do percentil 10 da curva de *Williams* de acordo com a idade gestacional e o sexo.<sup>160</sup> Os dados estão disponíveis para 79% dos membros da coorte.

### **7.5.3 Possíveis fatores de confusão**

Segundo o modelo hierárquico (Figura 3) serão considerados como possíveis fatores de confusão na análise ajustada as variáveis que se encontram no mesmo nível ou em um nível superior ao da variável explanatória de interesse.

- Idade da mãe: variável colhida no momento do nascimento da criança e registrada como variável contínua em anos completos. Para as análises, elas serão categorizadas em grupos de idade ( $\leq 19$ , 20-34 e  $\geq 35$  anos).
- Cor da pele materna: observada pelo entrevistador durante a entrevista perinatal e classificada como branca, mista ou negra.

- Escolaridade da mãe: anos de estudo completados pela mãe no momento do nascimento. Avaliar-se-á como variável contínua e categórica ( $\leq 4$  anos, 5-8 anos e  $> 8$  anos).
- Renda familiar ao nascer: registrada no estudo perinatal como variável categórica em cinco grupos ( $\leq 1$ ; 1,1-3; 3,1-6; 6,1-10 e  $> 10$  salários mínimos). Avaliar-se-á em três categorias ( $\leq 1$ ; 1,1-3;  $>3$  salários mínimos).
- Paridade: registrada no estudo perinatal como número de crianças prévias ao estudo. Avaliar-se-á como variável categórica ( $<1$ ; 1; 2; 3 ou mais filhos).

Além disso, para o estudo dos efeitos a longo prazo do RCIU sobre os lipídios plasmáticos, levar-se-á em conta as variáveis pré-natais (IMC materno pré-gestacional e tabagismo materno) que se encontram em um nível superior no modelo de análise (Figura 3).

## **7.6 Fonte de dados do estudo**

### **a) Investigação de associação**

Para estudar a associação entre o RCIU e variáveis maternas com o perfil lipídico dos adolescentes, serão adotadas as seguintes estratégias:

- A informação do RCIU e das características maternas serão obtidas do estudo perinatal da coorte de nascimentos de 1982. A primeira fase do estudo longitudinal, designada pelos pesquisadores de “estudo perinatal”, investigou os 6011 nascimentos hospitalares (5914 nascidos vivos) em 1982. Suas mães responderam a um questionário sobre aspetos socioeconômicos, demográficos e de saúde, sendo pesadas e medidas. As variáveis IMC pré-gestacional e tabagismo materno serão obtidas a partir desse banco de dados.

- A informação sobre níveis de lipídios plasmáticos será obtida do acompanhamento do ano 2000.

#### **b) Investigação de confusão**

Os dados para o estudo sobre o possível efeito de alguns fatores de confusão referentes a características maternas sobre os níveis de lipídios plasmáticos do adolescente, serão obtidos da seguinte forma:

- A informação sobre as características maternas (idade materna, cor da pele materna, renda familiar, escolaridade materna, paridade) será obtida do estudo perinatal da coorte de nascimentos de 1982.
- A informação sobre níveis de lipídios plasmáticos será obtida do acompanhamento do ano 2000 naqueles jovens que aceitaram fazer o exame.

### **7.7 Qualidade dos dados**

#### **• Estudo Perinatal**

O RCIU foi obtido para 79% da amostra. O IMC materno pré-gestacional foi obtido para 84% das mães das crianças. Já o tabagismo materno na gravidez foi obtido para 99,8 % destas mães.

#### **• Acompanhamento no ano 2000**

Neste acompanhamento foram entrevistados 2250 homens adolescentes membros da coorte original. Levando em conta os 143 óbitos que se conheciam até esse momento, conseguiu-se acompanhar 79% dos 3037 homens da coorte inicial. No entanto, só foi possível obter amostras de sangue de 73% dos 3037 jovens. O colesterol total foi

medido para 94% dos jovens que foram acompanhados e o colesterol HDL e triglicérides foi medido para 93% dos jovens.

### **7.8 Cálculo de poder estatístico para associações**

O cálculo do poder estatístico da amostra para detectar as associações entre as variáveis perinatais e o perfil lipídico nos adolescentes foi baseado nos seguintes parâmetros apresentados na tabela 6:

- Para detectar associação entre perfil lipídico aos 18 anos e IMC materno pré-gestacional:

Média de indivíduos cujas mães tiveram um IMC pré-gestacional  $\leq 20$  kg/dL (expostos).

Média de indivíduos cujas mães tiveram um IMC pré-gestacional  $> 20$  kg/dL (não expostos).

- Para detectar associação entre perfil lipídico aos 18 anos e tabagismo materno na gravidez:

Média de indivíduos cujas mães fumaram na gravidez (expostos).

Média de indivíduos cujas mães não fumaram na gravidez (não expostos).

- Para detectar associação entre perfil lipídico aos 18 anos e RCIU ao nascer:

Média de indivíduos com RCIU (expostos).

Média de indivíduos sem RCIU (não expostos).

**Tabela 6. Mínima diferença detectável para encontrar associação estatisticamente significativa entre perfil lipídico aos 18 anos e o IMC materno pré-gestacional, o tabagismo materno e o RCIU na coorte de Pelotas, 1982**

Exposição	N	Mínima diferença detectável					
		Colesterol total	Colesterol LDL <sup>¥</sup>	Colesterol VLDL <sup>¥</sup>	Colesterol HDL <sup>¥</sup>	Colesterol não HDL <sup>¥</sup>	Triglicerídeos
		Diferença <sup>¤</sup>	Diferença <sup>¤</sup>	Diferença <sup>¤</sup>	Diferença <sup>¤</sup>	Diferença <sup>¤</sup>	Diferença <sup>¤</sup>
IMC* materno pré-gestacional	Expostos	432					
	Não expostos	1342	4,6	3,9	1,5	1,5	4,3
Tabagismo materno	Expostos	705					
	Não expostos	1354	3,9	3,4	1,3	1,3	3,7
RCIU**	Expostos	143					
	Não expostos	1526	7,1	6,1	2,4	2,4	6,7

Todos os cálculos referem-se a um nível de significância de 0,05 e um poder de 80%.

<sup>¤</sup> Diferença mínima diferença de médias detectável

\* IMC= índice de massa corporal.

\*\* RCIU= retardo de crescimento intra-uterino.

<sup>¥</sup> Colesterol LDL=colesterol de baixa densidade; colesterol de VLDL=colesterol de muita baixa densidade; colesterol HDL=colesterol de alta densidade.

## 7.9 CONTROLE DE QUALIDADE

No estudo Perinatal de 1982, todos os questionários foram revisados e codificados semanalmente pelo autor principal.<sup>161</sup>

No acompanhamento dos adolescentes nascidos em 1982 (2000), o controle de qualidade consistiu no treinamento das entrevistadoras e repetição de aproximadamente 5% das entrevistas pelo supervisor do trabalho de campo. Os questionários foram codificados diariamente pelas entrevistadoras e revisados pelo supervisor. Além disso, foi feita dupla digitação dos dados com checagem de amplitude e consistência.<sup>156</sup>

## 7.10 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

No estudo perinatal de 1982, os dados foram transferidos para uma fita magnética e analisados no programa SPSS.<sup>161</sup>

No acompanhamento do ano 2000, o processamento dos dados foi feito no programa Epi-Info<sup>TM</sup> e a análise dos dados no programa STATA 9,0.<sup>®158</sup>

No atual estudo, para a análise bruta dos dados, serão realizados os testes de correlação, teste-t e análise de variância. Para a análise multivariável e investigação de mediação de efeito entre as variáveis contínuas, será utilizada a regressão linear múltipla. Para a investigação do efeito entre as variáveis dicotômicas, utilizar-se-á a Regressão de Poisson. Serão considerados como potenciais fatores de confusão aquelas variáveis previamente avaliadas com um nível de significância menor de 20% na análise univariada. As análises obedecerão ao modelo definido na Figura3.

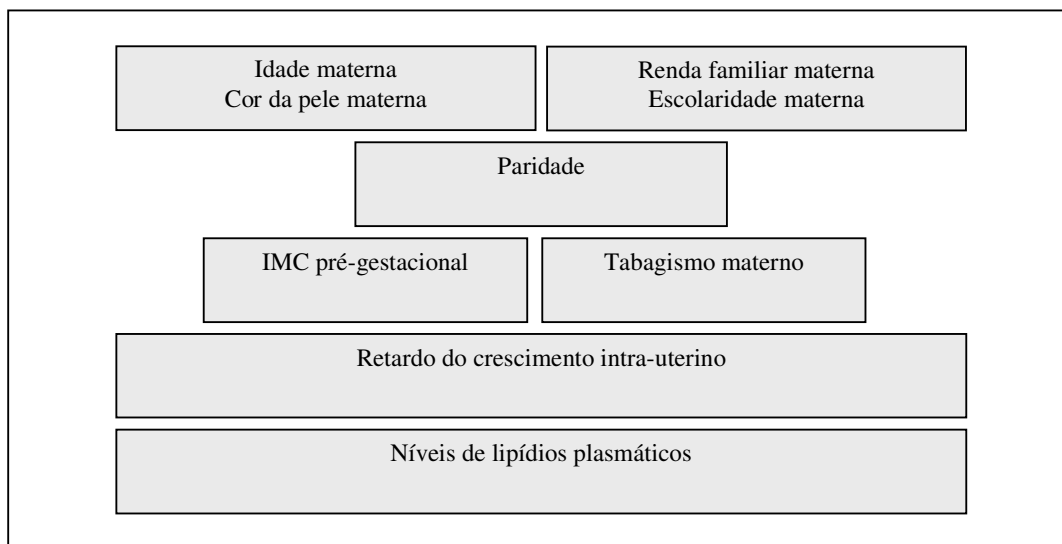


Figura3. Modelo hierárquico de análise do estudo de associação entre variáveis precoces e perfil lipídico.



## 8. ASPECTOS ÉTICOS

a) No estudo perinatal do ano de 1982, foi solicitado consentimento verbal aos pais das crianças.<sup>157</sup>

b) No acompanhamento do ano 2000, foi solicitado consentimento por escrito aos jovens entrevistados. Além disso, foi solicitada e obtida aprovação prévia do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas.<sup>157</sup>

## 9. CRONOGRAMA

Atividades	2007											2008										
	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
Revisão da literatura																						
Elaboração do projeto																						
Apresentação do projeto																						
Elaboração da base de dados																						
Trabalho de campo*																						
Análises da base de dados																						
Elaboração do artigo																						
Defesa da dissertação																						

\* O trabalho de campo não estará relacionado ao tema da dissertação, uma vez que os dados já estão coletados. Será feita uma visita à amostra da coorte de 1993. Essa visita servirá como treinamento de campo.

## 12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Tunstall-Pedoe H. Preventing Chronic Diseases. A Vital Investment: WHO Global Report. Geneva: World Health Organization, 2005. pp 200. CHF 30.00. ISBN 92 4 1563001. Also published on [http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/en](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en). Int J Epidemiol. 2006 Jul 19.
- [2] Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, et al., eds. Disease control priorities in developing countries. Second ed. New York: Oxford University Press 2006.
- [3] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde. Saúde Brasil 2006: uma análise da situação de saúde no Brasil. Brasília : Ministério da Saúde 2006:620 p.: il.
- [4] Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. Diabetes Care. 1979 Mar-Apr;2(2):120-6.
- [5] Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, Gagnon DR. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. Am Heart J. 1990 Sep;120(3):672-6.
- [6] Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. Jama. 1979 May 11;241(19):2035-8.
- [7] Rose G, Marmot MG. Social class and coronary heart disease. Br Heart J. 1981 Jan;45(1):13-9.
- [8] Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. Nat Rev Immunol. 2006 Jul;6(7):508-19.
- [9] Newman WP, 3rd, Freedman DS, Voors AW, Gard PD, Srinivasan SR, Cresanta JL, et al. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study. N Engl J Med. 1986 Jan 16;314(3):138-44.
- [10] Hahn BH, Grossman J, Chen W, McMahan M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. J Autoimmun. 2007 Mar-May;28(2-3):69-75.
- [11] Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. J Pediatr. 2003 Apr;142(4):368-72.
- [12] Angelini A, Thiene G, Frescura C, Baroldi G. Coronary arterial wall and atherosclerosis in youth (1-20 years): a histologic study in a northern Italian population. Int J Cardiol. 1990 Sep;28(3):361-70.
- [13] McGill HC, Jr., McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. Am J Clin Nutr. 2000 Nov;72(5 Suppl):1307S-15S.
- [14] Mahoney LT, Burns TL, Stanford W, Thompson BH, Witt JD, Rost CA, et al. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: the Muscatine Study. J Am Coll Cardiol. 1996 Feb;27(2):277-84.
- [15] Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. N Engl J Med. 1998 Jun 4;338(23):1650-6.
- [16] Romaldini CC, Issler H, Cardoso AL, Diament J, Forti N. Fatores de risco para aterosclerose em crianças e adolescentes com história familiar de doença arterial

- coronariana prematura. *Jornal de Pediatria - Sociedade Brasileira de Pediatria*. 2004;80(2):135-40.
- [17] Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17;106(25):3143-421.
- [18] Barker DJ. The intra-uterine origins of disturbed cholesterol homeostasis. *Acta Paediatr*. 1999 May;88(5):483-4.
- [19] Barker DJ. Commentary: Developmental origins of raised serum cholesterol. *Int J Epidemiol*. 2003 Oct;32(5):876-7.
- [20] Boulton TJ, Garnett SP, Cowell CT, Baur LA, Magarey AM, Landers MC. Nutrition in early life: somatic growth and serum lipids. *Ann Med*. 1999 Apr;31 Suppl 1:7-12.
- [21] Choi GY, Tosh DN, Garg A, Mansano R, Ross MG, Desai M. Gender-specific programmed hepatic lipid dysregulation in intrauterine growth-restricted offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 May;196(5):477 e1-7.
- [22] Horta BL, Bahl R, Martines JC, Victora CG. Evidence on the long-term effects of breastfeeding. *World Health Organization* 2007.
- [23] Barker DJ. Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life. *Nutrition*. 1997 Sep;13(9):807-13.
- [24] Ben-Shlomo Y, Kuh D. A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. *Int J Epidemiol*. 2002 Apr;31(2):285-93.
- [25] Eriksson J, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D. Size at birth, childhood growth and obesity in adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 May;25(5):735-40.
- [26] Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet*. 2004 May 15;363(9421):1642-5.
- [27] Ozanne SE. Metabolic programming in animals. *Br Med Bull*. 2001;60:143-52.
- [28] Lane RH, Flozak AS, Ogata ES, Bell GI, Simmons RA. Altered hepatic gene expression of enzymes involved in energy metabolism in the growth-retarded fetal rat. *Pediatr Res*. 1996 Mar;39(3):390-4.
- [29] Lane RH, Kelley DE, Gruetzmacher EM, Devaskar SU. Uteroplacental insufficiency alters hepatic fatty acid-metabolizing enzymes in juvenile and adult rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001 Jan;280(1):R183-90.
- [30] Ogata ES, Swanson SL, Collins JW, Jr., Finley SL. Intrauterine growth retardation: altered hepatic energy and redox states in the fetal rat. *Pediatr Res*. 1990 Jan;27(1):56-63.
- [31] Fall CH, Osmond C, Barker DJ, Clark PM, Hales CN, Stirling Y, et al. Fetal and infant growth and cardiovascular risk factors in women. *BMJ*. 1995 Feb 18;310(6977):428-32.
- [32] Frankel S, Elwood P, Sweetnam P, Yarnell J, Smith GD. Birthweight, adult risk factors and incident coronary heart disease: the Caerphilly Study. *Public Health*. 1996 May;110(3):139-43.
- [33] Donker GA, Labarthe DR, Harrist RB, Selwyn BJ, Srinivasan SR, Wattigney W, et al. Low birth weight and serum lipid concentrations at age 7-11 years in a biracial sample. *Am J Epidemiol*. 1997 Mar 1;145(5):398-407.
- [34] Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 1987;65(5):663-737.
- [35] Stanner SA, Bulmer K, Andres C, Lantseva OE, Borodina V, Poteen VV, et al. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood?

Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study. *Bmj*. 1997 Nov 22;315(7119):1342-8.

[36] Roseboom TJ, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Ravelli AC, Bleker OP. Plasma lipid profiles in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr*. 2000 Nov;72(5):1101-6.

[37] de Rooij SR, Painter RC, Holleman F, Bossuyt PM, Roseboom TJ. The metabolic syndrome in adults prenatally exposed to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr*. 2007 Oct;86(4):1219-24.

[38] Moore SE, Halsall I, Howarth D, Poskitt EM, Prentice AM. Glucose, insulin and lipid metabolism in rural Gambians exposed to early malnutrition. *Diabet Med*. 2001 Aug;18(8):646-53.

[39] Forrester TE, Wilks RJ, Bennett FI, Simeon D, Osmond C, Allen M, et al. Fetal growth and cardiovascular risk factors in Jamaican schoolchildren. *Bmj*. 1996 Jan 20;312(7024):156-60.

[40] Cowin I, Emmett P. Cholesterol and triglyceride concentrations, birthweight and central obesity in pre-school children. ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 Mar;24(3):330-9.

[41] Kuzawa CW, Adair LS. Lipid profiles in adolescent Filipinos: relation to birth weight and maternal energy status during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2003 Apr;77(4):960-6.

[42] Bo S, Cavallo-Perin P, Scaglione L, Pagano G. Lack of association of fibrinogen, lipoprotein(a), and albumin excretion rate with low birthweight. *Int J Clin Lab Res*. 2000;30(4):203-5.

[43] Jaddoe VW, Verburg BO, de Ridder MA, Hofman A, Mackenbach JP, Moll HA, et al. Maternal smoking and fetal growth characteristics in different periods of pregnancy: the generation R study. *Am J Epidemiol*. 2007 May 15;165(10):1207-15.

[44] Decsi T, Erhardt E, Markus A, Burus I, Molnar D. Plasma lipids, phospholipid fatty acids and indices of glycaemia in 10-year-old children born as small-for-gestational-age or preterm infants. *Acta Paediatr*. 1999 May;88(5):500-4.

[45] Evagelidou EN, Giapros VI, Challa AS, Kiortsis DN, Tsatsoulis AA, Andronikou SK. Serum adiponectin levels, insulin resistance, and lipid profile in children born small for gestational age are affected by the severity of growth retardation at birth. *Eur J Endocrinol*. 2007 Feb;156(2):271-7.

[46] Lopez-Bermejo A, Casano-Sancho P, Fernandez-Real JM, Kihara S, Funahashi T, Rodriguez-Hierro F, et al. Both intrauterine growth restriction and postnatal growth influence childhood serum concentrations of adiponectin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Sep;61(3):339-46.

[47] Bo S, Bertino E, Bagna R, Trapani A, Gambino R, Martano C, et al. Insulin resistance in pre-school very-low-birth weight pre-term children. *Diabetes Metab*. 2006 Apr;32(2):151-8.

[48] Arends NJ, Boonstra VH, Duivenvoorden HJ, Hofman PL, Cutfield WS, Hokken-Koelega AC. Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in short prepubertal children born small for gestational age (SGA). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Jan;62(1):44-50.

[49] Ogden CL, Schoendorf KC, Kiely JL, Gillman MW. Fetal growth and childhood cholesterol levels in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008 Jan;22(1):5-11.

[50] Tenhola S, Martikainen A, Rahiala E, Herrgard 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.

- [51] Levitt NS, Lambert EV, Woods D, Hales CN, Andrew R, Seckl JR. Impaired glucose tolerance and elevated blood pressure in low birth weight, nonobese, young south african adults: early programming of cortisol axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Dec;85(12):4611-8.
- [52] Levitt NS, Lambert EV, Woods D, Seckl JR, Hales CN. Adult BMI and fat distribution but not height amplify the effect of low birthweight on insulin resistance and increased blood pressure in 20-year-old South Africans. *Diabetologia.* 2005 Jun;48(6):1118-25.
- [53] Leger J, Levy-Marchal C, Bloch J, Pinet A, Chevenne D, Porquet D, et al. Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study. *Bmj.* 1997 Aug 9;315(7104):341-7.
- [54] Willemsen RH, de Kort SW, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. Independent effects of prematurity on metabolic and cardiovascular risk factors in short small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Feb;93(2):452-8.
- [55] Mortaz M, Fewtrell MS, Cole TJ, Lucas A. Cholesterol metabolism in 8 to 12-year-old children born preterm or at term. *Acta Paediatr.* 2003 May;92(5):525-30.
- [56] Finken MJ, Inderson A, Van Montfoort N, Keijzer-Veen MG, van Weert AW, Carfil N, et al. Lipid profile and carotid intima-media thickness in a prospective cohort of very preterm subjects at age 19 years: effects of early growth and current body composition. *Pediatr Res.* 2006 Apr;59(4 Pt 1):604-9.
- [57] Dalziel SR, Parag V, Rodgers A, Harding JE. Cardiovascular risk factors at age 30 following pre-term birth. *Int J Epidemiol.* 2007 Aug;36(4):907-15.
- [58] Li C, Johnson MS, Goran MI. Effects of low birth weight on insulin resistance syndrome in caucasian and African-American children. *Diabetes Care.* 2001 Dec;24(12):2035-42.
- [59] Forsen T, Nissinen A, Tuomilehto J, Notkola IL, Eriksson J, Vinni S. Growth in childhood and blood pressure in Finnish children. *J Hum Hypertens.* 1998 Jun;12(6):397-402.
- [60] Bavdekar A, Yajnik CS, Fall CH, Bapat S, Pandit AN, Deshpande V, et al. Insulin resistance syndrome in 8-year-old Indian children: small at birth, big at 8 years, or both? *Diabetes.* 1999 Dec;48(12):2422-9.
- [61] Joglekar CV, Fall CH, Deshpande VU, Joshi N, Bhalerao A, Solat V, et al. Newborn size, infant and childhood growth, and body composition and cardiovascular disease risk factors at the age of 6 years: the Pune Maternal Nutrition Study. *Int J Obes (Lond).* 2007 Oct;31(10):1534-44.
- [62] Garnett SP, Cowell CT, Baur LA, Fay RA, Lee J, Coakley J, et al. Abdominal fat and birth size in healthy prepubertal children. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001 Nov;25(11):1667-73.
- [63] Garces C, Benavente M, Ortega H, Rubio R, Lasuncion MA, Rodriguez Artalejo F, et al. Influence of birth weight on the apo E genetic determinants of plasma lipid levels in children. *Pediatr Res.* 2002 Dec;52(6):873-8.
- [64] Cianfarani S, Geremia C, Scott CD, Germani D. Growth, IGF system, and cortisol in children with intrauterine growth retardation: is catch-up growth affected by reprogramming of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Pediatr Res.* 2002 Jan;51(1):94-9.
- [65] Mortaz M, Fewtrell MS, Cole TJ, Lucas A. Birth weight, subsequent growth, and cholesterol metabolism in children 8-12 years old born preterm. *Arch Dis Child.* 2001 Mar;84(3):212-7.

- [66] Thorsdottir I, Gunnarsdottir I, Palsson GI. Association of birth weight and breast-feeding with coronary heart disease risk factors at the age of 6 years. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2003 Oct;13(5):267-72.
- [67] Thorsdottir I, Gunnarsdottir I, Palsson GI. Birth weight, growth and feeding in infancy: relation to serum lipid concentration in 12-month-old infants. *Eur J Clin Nutr.* 2003 Nov;57(11):1479-85.
- [68] Murphy MJ, Metcalf BS, Jeffery AN, Voss LD, Wilkin TJ. Does lean rather than fat mass provide the link between birth weight, BMI, and metabolic risk? *EarlyBird* 23. *Pediatr Diabetes.* 2006 Aug;7(4):211-4.
- [69] Lawlor DA, Riddoch CJ, Page AS, Anderssen SA, Froberg K, Harro M, et al. 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.* 2005 Jul;22(7):921-30.
- [70] Kaneshi T, Yoshida T, Ohshiro T, Nagasaki H, Asato Y, Ohta T. Birthweight and risk factors for cardiovascular diseases in Japanese schoolchildren. *Pediatr Int.* 2007 Apr;49(2):138-43.
- [71] Abe Y, Kikuchi T, Nagasaki K, Hiura M, Tanaka Y, Ogawa Y, et al. Lower birth weight associated with current overweight status is related with the metabolic syndrome in obese Japanese children. *Hypertens Res.* 2007 Jul;30(7):627-34.
- [72] Bergstrom E, Hernell O, Persson LA, Vessby B. Serum lipid values in adolescents are related to family history, infant feeding, and physical growth. *Atherosclerosis.* 1995 Sep;117(1):1-13.
- [73] Morley R, Harland P, Law CM, Lucas A. Birthweight and social deprivation: influences on serum lipids and fibrinogen. *Acta Paediatr.* 2000 Jun;89(6):703-7.
- [74] Ijzerman RG, Stehouwer CD, de Geus EJ, van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA, Boomsma DI. The association between low birth weight and high levels of cholesterol is not due to an increased cholesterol synthesis or absorption: analysis in twins. *Pediatr Res.* 2002 Dec;52(6):868-72.
- [75] Ijzerman RG, Stehouwer CD, Van-Weissenbruch MM, De-Geus EJ, Boomsma DI. Evidence for genetic factors explaining the association between birth weight and low-density lipoprotein cholesterol and possible intrauterine factors influencing the association between birth weight and high-density lipoprotein cholesterol: analysis in twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Nov;86(11):5479-84.
- [76] Arias Alvarez MA, Sanchez Bayle M. [Influence of birth weight on the lipid profile and blood pressure in Madrid adolescents]. *An Pediatr (Barc).* 2008 Apr;68(4):329-35.
- [77] Murtaugh MA, Jacobs DR, Jr., Moran A, Steinberger J, Sinaiko AR. Relation of birth weight to fasting insulin, insulin resistance, and body size in adolescence. *Diabetes Care.* 2003 Jan;26(1):187-92.
- [78] Frontini MG, Srinivasan SR, Xu J, Berenson GS. Low birth weight and longitudinal trends of cardiovascular risk factor variables from childhood to adolescence: the bogalusa heart study. *BMC Pediatr.* 2004 Nov 3;4(1):22.
- [79] Mzayek F, Sherwin R, Fonseca V, Valdez R, Srinivasan SR, Cruickshank JK, et al. Differential association of birth weight with cardiovascular risk variables in African-Americans and Whites: the Bogalusa heart study. *Ann Epidemiol.* 2004 Apr;14(4):258-64.
- [80] Daly B, Scragg R, Schaaf D, Metcalf P. Low birth weight and cardiovascular risk factors in Auckland adolescents: a retrospective cohort study. *N Z Med J.* 2005 Aug 12;118(1220):U1612.

- [81] Barker DJ, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CH. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *Bmj*. 1993 Dec 11;307(6918):1524-7.
- [82] Robinson SM, Batelaan SF, Syddall HE, Sayer AA, Dennison EM, Martin HJ, et al. Combined effects of dietary fat and birth weight on serum cholesterol concentrations: the Hertfordshire Cohort Study. *Am J Clin Nutr*. 2006 Jul;84(1):237-44.
- [83] 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*. 1993 Jan;36(1):62-7.
- [84] Clausen JO, Borch-Johnsen K, Pedersen O. Relation between birth weight and the insulin sensitivity index in a population sample of 331 young, healthy Caucasians. *Am J Epidemiol*. 1997 Jul 1;146(1):23-31.
- [85] Vestbo E, Damsgaard EM, Froland A, Mogensen CE. Birth weight and cardiovascular risk factors in an epidemiological study. *Diabetologia*. 1996 Dec;39(12):1598-602.
- [86] Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Jaddoe VW, Osmond C, Barker DJ. Effects of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals. *Diabetologia*. 2002 Mar;45(3):342-8.
- [87] Kajantie E, Barker DJ, Osmond C, Forsen T, Eriksson JG. Growth before 2 years of age and serum lipids 60 years later: the Helsinki Birth Cohort study. *Int J Epidemiol*. 2008 Apr;37(2):280-9.
- [88] Yarbrough DE, Barrett-Connor E, Kritiz-Silverstein D, Wingard DL. Birth weight, adult weight, and girth as predictors of the metabolic syndrome in postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*. 1998 Oct;21(10):1652-8.
- [89] Hulman S, Kushner H, Katz S, Falkner B. Can cardiovascular risk be predicted by newborn, childhood, and adolescent body size? An examination of longitudinal data in urban African Americans. *J Pediatr*. 1998 Jan;132(1):90-7.
- [90] Ziegler B, Johnsen SP, Thulstrup AM, Engberg M, Lauritzen T, Sorensen HT. Inverse association between birth weight, birth length and serum total cholesterol in adulthood. *Scand Cardiovasc J*. 2000 Dec;34(6):584-8.
- [91] 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*. 2001 Apr 15;153(8):783-9.
- [92] Kanai K, Nagata C, Shimizu H. Association between birth weight and serum lipid concentration in premenopausal Japanese women. *J Epidemiol*. 2004 Jan;14(1):5-9.
- [93] Suzuki T, Minami J, Ohru M, Ishimitsu T, Matsuoka H. Relationship between birth weight and cardiovascular risk factors in Japanese young adults. *Am J Hypertens*. 2000 Aug;13(8):907-13.
- [94] Mogren I, Hogberg U, Stegmayr B, Lindahl B, Stenlund H. Fetal exposure, heredity and risk indicators for cardiovascular disease in a Swedish welfare cohort. *Int J Epidemiol*. 2001 Aug;30(4):853-62.
- [95] Eriksson M, Wallander MA, Krakau I, Wedel H, Svardsudd K. Birth weight and cardiovascular risk factors in a cohort followed until 80 years of age: the study of men born in 1913. *J Intern Med*. 2004 Feb;255(2):236-46.
- [96] Byberg L, McKeigue PM, Zethelius B, Lithell HO. Birth weight and the insulin resistance syndrome: association of low birth weight with truncal obesity and raised plasminogen activator inhibitor-1 but not with abdominal obesity or plasma lipid disturbances. *Diabetologia*. 2000 Jan;43(1):54-60.

- [97] Fagerberg B, Bondjers L, Nilsson P. Low birth weight in combination with catch-up growth predicts the occurrence of the metabolic syndrome in men at late middle age: the Atherosclerosis and Insulin Resistance study. *J Intern Med*. 2004 Sep;256(3):254-9.
- [98] Stein AD, Conlisk A, Torun B, Schroeder DG, Grajeda R, Martorell R. Cardiovascular disease risk factors are related to adult adiposity but not birth weight in young guatemalan adults. *J Nutr*. 2002 Aug;132(8):2208-14.
- [99] Davies AA, Smith GD, 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*. 2004 Sep 7;110(10):1258-62.
- [100] Huxley RR, Neil HA. Does maternal nutrition in pregnancy and birth weight influence levels of CHD risk factors in adult life? *Br J Nutr*. 2004 Mar;91(3):459-68.
- [101] Ferrie JE, Langenberg C, Shipley MJ, Marmot MG. Birth weight, components of height and coronary heart disease: evidence from the Whitehall II study. *Int J Epidemiol*. 2006 Dec;35(6):1532-42.
- [102] Ramadhani MK, Grobbee DE, Bots ML, Castro Cabezas M, Vos LE, Oren A, et al. Lower birth weight predicts metabolic syndrome in young adults: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA)-study. *Atherosclerosis*. 2006 Jan;184(1):21-7.
- [103] 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*. 2006 Oct;26(10):2373-9.
- [104] Skidmore PM, Hardy RJ, Kuh DJ, Langenberg C, Wadsworth ME. Birth weight and lipids in a national birth cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Mar;24(3):588-94.
- [105] Tuya C, Mutch WJ, Haggarty P, Campbell DM, Cumming A, Kelly K, et al. The influence of birth weight and genetic factors on lipid levels: a study in adult twins. *Br J Nutr*. 2006 Mar;95(3):504-10.
- [106] Lauren L, Jarvelin MR, Elliott P, Sovio U, Spellman A, McCarthy M, et al. Relationship between birthweight and blood lipid concentrations in later life: evidence from the existing literature. *Int J Epidemiol*. 2003 Oct;32(5):862-76.
- [107] Owen CG, Whincup PH, Odoki K, Gilg JA, Cook DG. Birth weight and blood cholesterol level: a study in adolescents and systematic review. *Pediatrics*. 2003 May;111(5 Pt 1):1081-9.
- [108] Huxley R, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, Colman S, Collins R. Birth weight and subsequent cholesterol levels: exploration of the "fetal origins" hypothesis. *Jama*. 2004 Dec 8;292(22):2755-64.
- [109] Lawlor DA, Owen CG, Davies AA, Whincup PH, Ebrahim S, Cook DG, et al. Sex differences in the association between birth weight and total cholesterol. A meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 2006 Jan;16(1):19-25.
- [110] Mi J, Law C, Zhang KL, Osmond C, Stein C, Barker D. Effects of infant birthweight and maternal body mass index in pregnancy on components of the insulin resistance syndrome in China. *Ann Intern Med*. 2000 Feb 15;132(4):253-60.
- [111] Silva M, Rivera I, Ferraz M, Pinheiro A, Alves S, Moura A, et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Child and Adolescent Students in the City of Maceió. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2005;84(5).
- [112] Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, Deb D, D'Udine B, Foley RA, et al. Developmental plasticity and human health. *Nature*. 2004 Jul 22;430(6998):419-21.
- [113] Barker DJ. The intrauterine origins of cardiovascular disease. *Acta Paediatr Suppl*. 1993 Sep;82 Suppl 391:93-9; discussion 100.



- [114] Barker DJ. Intrauterine programming of adult disease. *Mol Med Today*. 1995 Dec;1(9):418-23.
- [115] Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *Bmj*. 1995 Jul 15;311(6998):171-4.
- [116] Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Dougherty GE, Willis DM, Usher RH. Determinants of fetal growth and body proportionality. *Pediatrics*. 1990 Jul;86(1):18-26.
- [117] WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO expert committee. Switzerland: WHO; 1995.
- [118] Prentice AM, Moore SE. Early programming of adult diseases in resource poor countries. *Arch Dis Child*. 2005 Apr;90(4):429-32.
- [119] Barker C, Pistrang N, Shapiro DA, Davies S, Shaw I. You in Mind: a preventive mental health television series. *Br J Clin Psychol*. 1993 Sep;32 ( Pt 3):281-93.
- [120] Lucas A. Programming by early nutrition in man. *Ciba Found Symp*. 1991;156:38-50; discussion -5.
- [121] Lucas A. Programming by early nutrition: an experimental approach. *J Nutr*. 1998 Feb;128(2 Suppl):401S-6S.
- [122] Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease-the hypothesis revisited. *Bmj*. 1999 Jul 24;319(7204):245-9.
- [123] Freud WE. Assessment of early infancy. Problems and considerations. *Psychoanal Study Child*. 1967;22:216-38.
- [124] Dubos R, Savage D, Schaedler R. Biological Freudianism: lasting effects of early environmental influences. 1966. *Int J Epidemiol*. 2005 Feb;34(1):5-12.
- [125] Davey Smith G. Epidemiological Freudianism. *Int J Epidemiol*. 2005 Feb;34(1):1.
- [126] Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992 Jul;35(7):595-601.
- [127] Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Apr;85(4):1401-6.
- [128] Leon DA. Biological theories, evidence, and epidemiology. *Int J Epidemiol*. 2004 Dec;33(6):1167-71.
- [129] Poulsen P, Vaag AA, Kyvik KO, Moller Jensen D, Beck-Nielsen H. Low birth weight is associated with NIDDM in discordant monozygotic and dizygotic twin pairs. *Diabetologia*. 1997 Apr;40(4):439-46.
- [130] Toschke AM, Koletzko B, Slikker W, Jr., Hermann M, von Kries R. Childhood obesity is associated with maternal smoking in pregnancy. *Eur J Pediatr*. 2002 Aug;161(8):445-8.
- [131] Montgomery SM, Ekblom A. Smoking during pregnancy and diabetes mellitus in a British longitudinal birth cohort. *Bmj*. 2002 Jan 5;324(7328):26-7.
- [132] Conley D, Strully KW, Bennett NG. Twin differences in birth weight: the effects of genotype and prenatal environment on neonatal and post-neonatal mortality. *Econ Hum Biol*. 2006 Jun;4(2):151-83.
- [133] Skjaerven R, Wilcox AJ, Oyen N, Magnus P. Mothers' birth weight and survival of their offspring: population based study. *Bmj*. 1997 May 10;314(7091):1376-80.
- [134] Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics*. 2003 Jun;111(6 Pt 1):1253-61.

- [135] Ergaz Z, Avgil M, Ornoy A. Intrauterine growth restriction-etiology and consequences: what do we know about the human situation and experimental animal models? *Reproductive Toxicology*. 2005;20(3):301-22.
- [136] Adams MM. Maternal birthweight and newborn status. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1999 Jul;13(3):369-71.
- [137] Barker DJ. The intrauterine environment and adult cardiovascular disease. *Ciba Found Symp*. 1991;156:3-10; discussion -6.
- [138] Ijzerman RG, Stehouwer CD, van Weissenbruch MM, de Geus EJ, Boomsma DI. Intra-uterine and genetic influences on the relationship between size at birth and height in later life: analysis in twins. *Twin Res*. 2001 Oct;4(5):337-43.
- [139] Ordovas JM, Schaefer EJ. Genes, variation of cholesterol and fat intake and serum lipids. *Curr Opin Lipidol*. 1999 Feb;10(1):15-22.
- [140] Peet DJ, Janowski BA, Mangelsdorf DJ. The LXRs: a new class of oxysterol receptors. *Curr Opin Genet Dev*. 1998 Oct;8(5):571-5.
- [141] Robitaille J, Houde A, Lemieux S, Gaudet D, Perusse L, Vohl MC. The lipoprotein/lipid profile is modulated by a gene-diet interaction effect between polymorphisms in the liver X receptor-alpha and dietary cholesterol intake in French-Canadians. *Br J Nutr*. 2007 Jan;97(1):11-8.
- [142] Chen W, Li S, Srinivasan SR, Boerwinkle E, Berenson GS. A genome scan for loci influencing levels and trends of lipoprotein lipid-related traits since childhood: The Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis*. 2007 Feb;190(2):248-55.
- [143] Wong WW, Hachey DL, Insull W, Opekun AR, Klein PD. Effect of dietary cholesterol on cholesterol synthesis in breast-fed and formula-fed infants. *J Lipid Res*. 1993 Aug;34(8):1403-11.
- [144] Devlin AM, Innis SM, Shukin R, Rioux MF. Early diet influences hepatic hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase and 7alpha-hydroxylase mRNA but not low-density lipoprotein receptor mRNA during development. *Metabolism*. 1998 Jan;47(1):20-6.
- [145] Chan JC, Tong PC, Critchley JA. The insulin resistance syndrome: mechanisms of clustering of cardiovascular risk. *Semin Vasc Med*. 2002 Feb;2(1):45-57.
- [146] Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens*. 2000 Jul;18(7):815-31.
- [147] Newsome CA, Shiell AW, Fall CH, Phillips DI, Shier R, Law CM. Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism?--A systematic review. *Diabet Med*. 2003 May;20(5):339-48.
- [148] Forsen T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2000 Aug 1;133(3):176-82.
- [149] Leon DA, Lithell HO, Vagero D, Koupilova I, Mohsen R, Berglund L, et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29. *Bmj*. 1998 Jul 25;317(7153):241-5.
- [150] Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet*. 2008 Jan 26;371(9609):340-57.
- [151] Henriksson KM, Lindblad U, Agren B, Nilsson-Ehle P, Rastam L. Associations between body height, body composition and cholesterol levels in middle-aged men. the coronary risk factor study in southern Sweden (CRISS). *Eur J Epidemiol*. 2001;17(6):521-6.

- [152] Harrison T, Kasper D, eds. Principles of Internal Medicine. 16 ed. US 2005.
- [153] Grundy SM, Blackburn G, Higgins M, Lauer R, Perri MG, Ryan D. Physical activity in the prevention and treatment of obesity and its comorbidities. *Med Sci Sports Exerc.* 1999 Nov;31(11 Suppl):S502-8.
- [154] Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med.* 1977 Jun;31(2):91-5.
- [155] Monteiro P. Fatores de risco para sobrepeso e obesidade nos adolescentes nascidos em Pelotas em 1982. Pelotas, RS: Universidade Federal de Pelotas; 2003.
- [156] Victora CG, Barros FC, Lima RC, Behague DP, Gonçalves H, Horta BL, et al. The Pelotas birth cohort study, Rio Grande do Sul, Brazil, 1982-2001. *Cad Saude Publica.* 2003 Sep-Oct;19(5):1241-56.
- [157] Victora CG, Barros FC. Cohort profile: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol.* 2006 Apr;35(2):237-42.
- [158] Victora CG, Horta BL, Post P, Lima RC, De Leon Elizalde JW, Gerson BM, et al. Breast feeding and blood lipid concentrations in male Brazilian adolescents. *J Epidemiol Community Health.* 2006 Jul;60(7):621-5.
- [159] Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502.
- [160] Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol.* 1982 May;59(5):624-32.
- [161] Barros F, Victora C, Granzoto J, Vaughan J, Lemos AJ. [Perinatal health in Pelotas, RS, Brazil: social and biological factors]. *Rev Saude Publica.* 1984;18(4):301-12.

### **3. TRABALHO DE CAMPO**

O programa de Pós-Graduação em epidemiologia requer que seus candidatos ao mestrado tenham uma prática na realização de pesquisas epidemiológicas. Como os dados utilizados para o estudo foram coletados em fases anteriores da coorte de 1982, foi necessário complementar a formação do mestrado em técnicas de campo. Portanto, os mestrandos bolsistas da Wellcome Trust participaram de um acompanhamento da coorte de 1993, realizado durante os meses de janeiro a julho de 2008. Neste acompanhamento, foram coletadas medidas antropométricas (peso, altura, perímetro de cintura e pregas cutâneas), amostras biológicas (sangue e saliva) e informações socioeconômicas, comportamentais e saúde do adolescente. Quatro mestrandos e três doutorandos participaram em diferentes fases de este estudo.

## **4. ARTIGO**

**Este artigo será submetido à revista Cadernos de Saúde Pública.**

As normas para publicação estão detalhadas no anexo C.

**PERFIL LIPÍDICO NA ADOLESCÊNCIA: EFEITO DO CRESCIMENTO  
INTRA-UTERINO, O IMC MATERNO PRÉ-GESTACIONAL E O  
TABAGISMO MATERNO**

*TÍTULO INGLÊS: Lipid profile in adolescence: Effect of intrauterine growth, maternal  
pre-pregnancy BMI and maternal smoking*

Título corrido: Perfil lipídico em adolescentes

*María Clara Restrepo<sup>1</sup>*

*Bernardo L Horta<sup>1</sup>*

*Denise P Gigante<sup>1 2</sup>*

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas, Brasil.

<sup>2</sup> Faculdade de Nutrição. Departamento de Nutrição. Universidade Federal de Pelotas, Brasil.

Endereço para correspondência

María Clara Restrepo

Rua Marechal Deodoro 1160

96020-220 – Pelotas – RS

e-mail: klares7@gmail.com



## **Resumo**

Este estudo avaliou os efeitos do retardo de crescimento intra-uterino (RCIU) e de variáveis pré-natais relacionadas ao crescimento fetal sobre o perfil lipídico em adolescentes. Em 1982, todos os nascimentos hospitalares ocorridos em Pelotas foram identificados e esta população tem sido acompanhada inúmeras vezes. Em 2000, os participantes masculinos da coorte foram identificados no alistamento militar; 79% (n=2250) foram entrevistados e 2089 doaram amostra de sangue. No presente estudo, as variáveis dependentes foram o colesterol total e suas frações (VLDL, LDL, HDL), colesterol não-HDL, razão LDL/HDL e triglicerídeos. As exposições estudadas foram o RCIU, o índice de massa corporal (IMC) materno pré-gestacional e o tabagismo materno na gravidez. Após ajuste para fatores de confusão, o colesterol total e LDL foram maiores entre os adolescentes cujo IMC materno pré-gestacional estava no terceiro e quarto quartil. No entanto, estas associações desapareceram após controle para dieta, escolaridade e IMC do adolescente. Associação similar foi observada para o colesterol não-HDL. O RCIU e o tabagismo materno na gravidez não foram associados com o perfil lipídico aos 18 anos de idade. Um IMC materno pré-gestacional elevado parece influenciar o perfil lipídico dos filhos, mas essa associação é mediada pelo IMC atual do adolescente.

**Palavras-chave:** colesterol; restrição de crescimento intra-uterino; IMC pré-gestacional; fumo materno; estudo de coorte.

## **Abstract**

This study assessed the effects of intrauterine growth restriction (IUGR) and prenatal variables related to fetal growth on blood lipids in adolescence. All hospital births taking place in 1982 in Pelotas were identified and this population has been followed-up since then. All male subjects were identified in 2000 when enrolling in the national army; 79% (n = 2250) were traced and 2089 blood samples were made available. The following outcome variables were studied: Total cholesterol and fractions (VLDL, LDL, and HDL), non-HDL cholesterol, LDL/HDL ratio and serum triglycerides. The explanatory variables were IUGR, maternal pre-pregnancy body mass index (BMI) and maternal smoking during pregnancy. After adjusting for confounding variables, total and LDL cholesterol levels were slightly and significantly higher among adolescents whose mothers were in the 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> quartile of pre-pregnancy BMI. However, these associations disappeared after adjusting for adolescent's diet, schooling and BMI. A similar relation was observed for non-HDL cholesterol. Other associations were not significant (p>0.05). A higher maternal pre-pregnancy BMI seems to have an influence on the lipid profile of their offspring. Yet, this association is mediated by current BMI.

**Key words:** cholesterol; intrauterine growth restriction; pre-pregnancy BMI; maternal smoking; adolescents; cohort study.

## INTRODUÇÃO

Globalmente, as doenças cardiovasculares (DCV) são apontadas como a principal causa de óbito na população, sendo sua prevenção e controle um dos maiores desafios para a saúde pública atualmente.<sup>1</sup> Entre os principais fatores de risco modificáveis para as DCV, encontram-se os níveis elevados de colesterol e triglicérides plasmáticos. Estudos populacionais, como o Framingham Heart Study, o Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) e o Lipid Research Clinics Trial (LRC), encontraram uma associação direta entre os níveis de colesterol LDL, ou do colesterol total, e a incidência de doença coronariana em ambos os sexos.<sup>2</sup> Além disso, Hokanson e Austin, em uma meta-análise, observaram que os indivíduos com hipertrigliceridemia apresentam maior risco de desenvolver DCV, mesmo quando esta associação é controlada para os níveis de colesterol HDL.<sup>3</sup>

Alguns estudos epidemiológicos sugerem que o nível de lipídios plasmáticos pode ser determinado por exposições ocorridas na gestação e nos primeiros anos de vida, mas as evidências ainda são controversas.<sup>4,5,6</sup> As teorias de programação biológica e da origem precoce das doenças no adulto postulam que um ambiente fetal adverso, principalmente a subnutrição durante um período crítico ou sensível do desenvolvimento, conduz a adaptações que levam a mudanças na estrutura, metabolismo e fisiologia do feto.<sup>7,8</sup> Estudos com animais têm demonstrado que a carência nutricional no útero gera mudanças permanentes no metabolismo dos lipídios, as quais estariam associadas a alterações da microestrutura do fígado e modificações na expressão de genes hepáticos de enzimas-chave no metabolismo dos ácidos graxos (carnitina palmitoyltransferase - CPTI, acetil-Coa carboxilase - ACC e a proteína trifuncional de  $\beta$  oxidação - HADH). Essas mudanças, em ratos adultos machos, ocorrem

em associação com um aumento nos níveis de malonyl-CoA e triglicerídeos séricos, importantes marcadores de um metabolismo alterado de ácidos graxos.<sup>9,10,11</sup>

No tocante ao efeito do peso ao nascer sobre o metabolismo lipídico, Lawlor e colaboradores, numa meta-análise, observaram uma diminuição de 0,04 mmol/L (IC95% -0,07; -0,02) no colesterol total para cada aumento de 1 kg no peso ao nascer no sexo masculino. Já no sexo feminino, foi estimada uma diminuição de 0,01 mmol/L (IC95% -0,04; 0,02) no colesterol total para cada 1 kg de aumento no peso ao nascer. Ambos os resultados foram obtidos após ajuste para idade.<sup>5</sup> Contudo, estes estudos podem ter subestimado o efeito do crescimento intra-uterino, uma vez que o peso ao nascer é determinado por duas condições distintas, quais sejam, a duração da gestação e o crescimento fetal.<sup>12</sup>

São escassos os estudos realizados em países de média e baixa renda que avaliaram o efeito a longo prazo das condições intra-uterinas sobre o metabolismo lipídico. O presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito do retardo de crescimento intra-uterino (RCIU) e de alguns fatores de riscos para o RCIU (índice de massa corporal materno pré-gestacional e tabagismo materno) sobre o perfil lipídico de adolescentes da coorte de 1982 da cidade de Pelotas.

## **MÉTODOS**

A presente pesquisa está vinculada ao estudo de coorte das crianças nascidas em 1982, em Pelotas, cidade de porte médio localizada no extremo sul do Brasil. A população é na sua maioria branca, descendente do sul da Europa. Esta é uma parte do Brasil relativamente desenvolvida, mas com amplas desigualdades socioeconômicas. Segundo estimativas do Censo Nacional Demográfico, a população urbana aumentou de cerca de 210.000, em 1982, para aproximadamente 340.000 habitantes, em 2007.<sup>13</sup>

Entre 1º de janeiro e 31 de dezembro de 1982, todos os 6.011 nascimentos hospitalares da cidade foram identificados (aproximadamente 99% de todos os nascimentos) e as 5.914 crianças nascidas vivas, cujas famílias residiam na área urbana, foram incluídas no estudo. Um questionário padronizado foi aplicado à mãe por ocasião do nascimento, visando obter informações quanto a variáveis demográficas, socioeconômicas e de assistência à gestação e ao parto. Os recém-nascidos foram pesados com balanças pediátricas (Filizola), e suas mães tiveram seu peso e altura aferidos.<sup>14</sup> Esta população foi acompanhada por inúmeras vezes. Maiores detalhes das metodologias do estudo perinatal e dos acompanhamentos estão disponíveis em outras publicações.<sup>14,15</sup>

Entre janeiro e abril de 2000, todos os homens nascidos em 1982 deveriam comparecer à junta de alistamento militar, oportunidade na qual um entrevistador coletou informações que permitiram a identificação do adolescente como um membro da coorte. No momento do exame médico do alistamento militar (de julho a setembro de 2000), os adolescentes foram convidados a responder um questionário e a doar uma amostra de sangue. Os recrutas compareceram ao quartel às 6 horas da manhã, onde os exames foram realizados. As amostras de sangue foram coletadas por venopunção entre as 10:30 e as 12:00 horas da manhã, após a realização dos exames médicos, intelectuais e antropométricos. Desta forma, estima-se que os membros da coorte estavam com, pelo menos, cinco a sete horas de jejum.<sup>6,14</sup>

As seguintes variáveis dependentes foram estudadas: colesterol total e suas frações (VLDL, LDL e HDL); colesterol não HDL, razão LDL/HDL e triglicerídeos plasmáticos. O colesterol total, HDL e triglicerídeos foram medidos usando métodos enzimáticos (Dimension clinical chemistry system; Dade Behring). O colesterol VLDL foi estimado a partir dos níveis de triglicerídeos. O colesterol LDL foi estimado pela

fórmula de Friedewald  $([\text{colesterol total} - (\text{HDL} + \text{Triglicerídeos}/5)])$ .<sup>16</sup> O colesterol não-HDL foi calculado pela diferença entre o colesterol total e o HDL.<sup>2</sup> Todos os valores foram expressos em mg/dL, exceto para razão LDL/HDL.

As variáveis independentes estudadas foram: RCIU, índice de massa corporal (IMC) materno pré-gestacional e tabagismo materno na gravidez. O RCIU foi definido como o peso ao nascer de acordo com idade gestacional e sexo abaixo do percentil 10 da curva de Williams.<sup>17</sup> Todas estas variáveis foram coletadas no estudo perinatal, em 1982. O IMC materno pré-gestacional foi calculado a partir da altura (medida pela equipe de pesquisa) e do peso materno no início da gestação (coletado na carteira de pré-natal ou referido pelas mães). O tabagismo materno foi coletado em categorias relacionadas à frequência e, para este estudo, estipularam-se três, a saber: não fumou, fumou parte da gravidez, fumou toda a gravidez. O tabagismo também foi classificado de acordo com a quantidade de cigarros fumados num dia. Dessa forma, os participantes do estudo puderam ser classificados da seguinte maneira em relação à intensidade quanto ao fumo: não fumou, fumou de 1-14 cigarros/dia, fumou 15 ou mais cigarros/dia.

As seguintes variáveis foram consideradas como possíveis fatores de confusão: idade da mãe no momento do nascimento da criança (categorizada em <20, 20-29 e  $\geq 30$ ), cor da pele materna auto-referida (categorizado em branca e não branca), escolaridade materna (categorizada em 0-4, 5-8, 9-11 e  $\geq 12$  anos de estudo completos), renda familiar ao nascer (classificada como  $\leq 1$ , 1,1-3,0 e  $> 3,0$  salários mínimos) e paridade (categorizada em 0, 1, 2, 3 ou mais filhos). Todas estas variáveis foram referidas pela mãe durante o estudo perinatal. Como possível modificador de efeito, foi avaliada a renda familiar ao nascer (classificada como  $\leq 3$  salários mínimos e  $> 3$  salários

mínimos). Não houve evidência de interação ( $\leq 20$ ) pela renda familiar, portanto, as análises não foram apresentadas estratificadas por esta variável.

Para a análise bruta dos dados, foram utilizados o teste-t e análise de variância. Na análise multivariável foi utilizada a regressão linear múltipla. Em todas as análises foi utilizado um nível de significância de 5%. Foram considerados como possíveis fatores de confusão aquelas variáveis que estavam associadas com o desfecho num nível de significância menor ou igual a 20%. As análises foram realizadas utilizando o programa Stata 9.0 (Stata Corp., College Station, Estados Unidos).

Considerando que os dados utilizados neste estudo já estavam coletados, o cálculo do poder estatístico foi realizado *a posteriori*. O banco de dados incluiu aproximadamente 2.083 adolescentes, o que indica que, com este tamanho de amostra, o estudo teve um poder estatístico de 80% para detectar, como estatisticamente significativa, uma diferença de pelo menos 7 mg/dL entre os grupos expostos (adolescentes cujas mães tiveram IMC pré-gestacional  $< 20$  kg/m<sup>2</sup>; adolescentes cujas mães fumaram na gravidez e adolescentes com RCIU ao nascer) e não expostos.

Sob o ponto de vista ético, garantiu-se a confidencialidade de todas as informações coletadas e obteve-se o consentimento dos responsáveis ou do indivíduo em todas as fases do estudo (verbal em 1982 e escrito em 2000). O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica da Universidade Federal de Pelotas.

## **RESULTADOS**

Em 2000, foram entrevistados 2.250 dos 3.037 indivíduos do sexo masculino membros da coorte original. Somados aos 143 indivíduos do sexo masculino que faleceram até esse ano, foi obtida uma taxa de acompanhamento de 79%. As perdas foram mais frequentes tanto entre adolescentes nascidos nas famílias mais pobres (27%)

quanto nas famílias mais ricas (22%) (comparando-se com adolescentes nascidos nas famílias de classes intermediárias). Igualmente, observaram-se perdas maiores entre adolescentes cujas mães tinham uma das seguintes características: idade inferior a 20 anos (24%); de 0 a 4 ou de 5 a 9 anos de estudo; IMC pré-gestacional inferior a 22 kg/m<sup>2</sup> (23%); fumo durante toda a gravidez (24%).<sup>14</sup>

Dos 2.250 indivíduos entrevistados, 2.083 forneceram uma amostra de sangue para a medida do colesterol total. Em 24 indivíduos não se obteve uma quantidade suficiente para medir os outros componentes do perfil lipídico. A Tabela 1 apresenta a média e o desvio-padrão dos lipídios plasmáticos estudados. A Tabela 2 apresenta o colesterol total, HDL e não-HDL de acordo com características demográficas, socioeconômicas, antropométricas e comportamentais da amostra. Observou-se que a média de colesterol total e o colesterol não-HDL foi maior entre adolescentes cujas mães tinham maior escolaridade e maior renda familiar, e menor entre adolescentes cujas mães tinham menor IMC materno pré-gestacional. A média de colesterol HDL foi menor entre os adolescentes de mães brancas.

A Tabela 3 mostra as análises bruta e ajustada para colesterol total, colesterol HDL e triglicerídeos. Em média, o colesterol total foi maior entre os adolescentes cujas mães estavam no 3° e 4° quartil de IMC pré-gestacional, no entanto, não foi observada uma relação linear. Na análise bruta e ajustada, não houve diferenças significativas nos níveis de colesterol HDL e triglicerídeos entre as categorias de IMC materno pré-gestacional. O tabagismo materno na gestação (conforme frequência e intensidade) e o RCIU não apresentaram associação com o colesterol total, colesterol HDL e triglicerídeos.

A Tabela 4 apresenta as análises bruta e ajustada para colesterol VLDL, colesterol LDL, colesterol não-HDL e razão LDL/HDL. Similarmente ao que foi



observado para o colesterol total, o colesterol LDL foi em média maior nos adolescentes cujas mães pertenciam ao 3º e 4º quartil de IMC pré-gestacional ( $p=0,05$ ). Entretanto, não foi observada tendência linear ( $p$  de tendência = 0,1) de aumento do colesterol LDL com o aumento do IMC materno. Uma associação similar foi observada entre o colesterol não-HDL e o IMC materno pré-gestacional. Da mesma forma como observado na Tabela 3, o tabagismo materno (conforme frequência e intensidade) e o RCIU não estiveram associados com os níveis de colesterol VLDL, LDL, não-HDL e razão LDL/HDL.

## **DISCUSSÃO**

No presente estudo, avaliamos o efeito da programação do crescimento intra-uterino sobre o metabolismo lipídico em adolescentes aos 18 anos de idade. Além de avaliar o efeito do peso ao nascer de acordo com a idade gestacional, variáveis reconhecidamente associadas à restrição do crescimento intra-uterino<sup>18,19</sup> foram incluídas na análise, mas não encontramos qualquer efeito de programação a longo prazo, como proposto pela teoria de Barker.

O desenho prospectivo deste estudo torna-o menos suscetível a um viés de informação, pois as exposições (peso ao nascer para idade gestacional, IMC materno pré-gestacional e tabagismo materno durante a gestação) foram medidas no momento do nascimento e, dessa forma, não é possível creditar a ausência de associações significativas a um erro de classificação não diferencial. Além disso, as elevadas taxas de acompanhamento e a base populacional da coorte contribuíram para prevenir o viés de seleção.

Entre as principais limitações do nosso estudo está o fato de que as amostras não foram coletadas após um período de jejum de 12 horas. Uma vez que os jovens tinham

de chegar às 6:00 horas da manhã para o exame médico de seleção, e a coleta de sangue era feita entre as 10:30 e as 12:00 da manhã, o tempo mínimo de jejum foi de cinco horas; porém, as médias de lipídios plasmáticos foram semelhantes a resultados encontrados em outros estudos na América Latina.<sup>20,21</sup> Por outro lado, observou-se uma variabilidade maior nos triglicerídeos e no colesterol VLDL, cujo cálculo foi dependente dos triglicerídeos.

Ao contrário do sugerido pela teoria da programação fetal, o baixo IMC materno pré-gestacional – um fator claramente associado com a restrição intra-uterina<sup>18</sup> – esteve associado com menores níveis de colesterol total, LDL e não-HDL. No entanto, esta associação foi mediada pela dieta, composição corporal do adolescente e o nível socioeconômico. Após controle para IMC, conteúdo de gordura na dieta e anos de escolaridade do adolescente, a diferença observada nos níveis de colesterol não-HDL entre os filhos de mães com IMC no quartil inferior e aqueles cujo IMC materno estava no quartil superior passou de 2,4 para -0,6 mg/dL e o valor do p de heterogeneidade mudou de 0,02 para 0,23. Ressalta-se que resultados similares foram observados para colesterol total e LDL.

Mi e colaboradores, na China, avaliaram indivíduos nascidos entre 1948 e 1954, período no qual grande parte da população chinesa estava cronicamente subnutrida como consequência do fim da Segunda Guerra Mundial e da subsequente Guerra Civil que se desenvolveu naquele país.<sup>22</sup> O IMC materno no primeiro trimestre de gestação foi inversamente associado com os níveis de colesterol total e LDL aos 45 anos de idade.<sup>22</sup> Já Forrester e colaboradores, na Jamaica, relataram que o colesterol total em indivíduos com idades entre 6 e 16 anos estava positivamente associado com o IMC materno no primeiro trimestre da gestação.<sup>23</sup> Finalmente, Kuzawa e colaboradores, nas Filipinas, observaram que medidas gestacionais maternas da área de gordura no braço,

mesmo após ajuste para antropometria do adolescente e dieta, estavam relacionadas: negativamente com o colesterol LDL e positivamente com o HDL no sexo masculino; e positivamente com o colesterol total e o LDL no sexo feminino.<sup>24</sup>

O tabagismo materno na gestação é considerado como um dos fatores de risco modificáveis mais importantes para a determinação do crescimento intra-uterino,<sup>19</sup> estando associado com uma redução de 150 a 250g no peso ao nascer.<sup>12</sup> Jaddoe e colaboradores observaram que, na infância, a colesterolemia era maior nos filhos de mães não fumantes, enquanto que na adolescência não foi observada associação. Na idade adulta, por sua vez, o colesterol total foi maior nos filhos de mães fumantes.<sup>25</sup> No nosso estudo, mesmo analisando os dados de acordo com a frequência e a intensidade de fumo materno, não foi possível encontrar uma associação.

O RCIU caracteriza-se por uma redução no crescimento fetal devido a uma agressão ocorrida no útero.<sup>19</sup> Neste estudo, não houve associação entre nascer pequeno para a idade gestacional, um indicador de RCIU, e o perfil lipídico na adolescência, sendo consistente com outros estudos realizados em países de renda média e alta.<sup>26,27,28,29</sup>

As evidências da literatura sugerem que o crescimento intra-uterino não está associado com o metabolismo lipídico em crianças e adolescentes. Por outro lado, o resultado de Jaddoe sugere que o efeito do crescimento intra-uterino sobre os lipídios plasmáticos pode ser modificado pela idade do indivíduo,<sup>25</sup> similarmente ao observado com a amamentação.<sup>30</sup> Alguns estudos sugerem que o metabolismo do colesterol é modificado na medida em que aumenta a idade.<sup>31,32,33,34</sup> Nos humanos, o colesterol LDL plasmático aumenta aproximadamente 40% dos 20 aos 60 anos de idade.<sup>35</sup> Igualmente, Lane e colaboradores, em modelos animais, não encontraram diferenças no metabolismo hepático dos ácidos graxos entre ratos jovens submetidos a insuficiência

uteroplacentária e ratos controles. Entretanto, essas diferenças foram evidenciadas em ratos adultos.<sup>9</sup> Os mecanismos fisiológicos para esta mudança não estão totalmente elucidados. Sabe-se que os níveis de LDL plasmáticos são determinados por um balanço entre sua síntese e eliminação.<sup>36,37</sup> Tanto em humanos quanto em ratos a remoção plasmática das partículas de LDL é reduzida com o envelhecimento,<sup>32,33,34,38</sup> provavelmente como consequência da redução dos receptores hepáticos de LDL (LDLRs) acompanhada pela diminuição na decomposição do colesterol junto a ácidos biliares.<sup>34,38,39,40</sup>

Os resultados do nosso estudo, em conjunto com as evidências da literatura, sugerem que o RCIU não está associado com o metabolismo lipídico na adolescência. Por outro lado, tendo em vista alguns achados de que esta associação possa ser modificada pela idade, é importante que novas análises sejam replicadas em populações adultas. Além disso, os resultados mostram que os filhos de mães com maior IMC materno pré-gestacional podem apresentar maiores níveis de colesterol plasmático, efeito que está fortemente condicionado ao peso atual do adolescente. Portanto, o controle do IMC do jovem desde os primeiros anos de vida poderia ter um papel importante na prevenção da hipercolesterolemia.

### **Colaboradores**

M. C. Restrepo foi responsável pela análise de dados e redação do manuscrito. B. L. Horta e D. P. Gigante participaram da redação e revisão do artigo.

## Agradecimentos

Este estudo foi realizado com recursos da Wellcome Trust (Inglaterra). As fases iniciais do estudo foram financiadas pelo Programa de Apoio a Núcleos de Excelência (PRONEX) e Ministério da Saúde (Brasil), International Development Research Center (Canadá), United Nations Development Fund for Women (Reino Unido).

## REFERÊNCIAS

- [1] Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, et al., eds. *Disease control priorities in developing countries*. Second ed. New York: Oxford University Press 2006.
- [2] Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17;106(25):3143-421.
- [3] Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996 Apr;3(2):213-9.
- [4] Barker DJ, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CH. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *Bmj*. 1993 Dec 11;307(6918):1524-7.
- [5] Lawlor DA, Owen CG, Davies AA, Whincup PH, Ebrahim S, Cook DG, et al. Sex differences in the association between birth weight and total cholesterol. A meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 2006 Jan;16(1):19-25.
- [6] Victora CG, Horta BL, Post P, Lima RC, De Leon Elizalde JW, Gerson BM, et al. Breast feeding and blood lipid concentrations in male Brazilian adolescents. *J Epidemiol Community Health*. 2006 Jul;60(7):621-5.
- [7] Lucas A. Programming by early nutrition: an experimental approach. *J Nutr*. 1998 Feb;128(2 Suppl):401S-6S.
- [8] Lucas A. Role of nutritional programming in determining adult morbidity. *Arch Dis Child*. 1994 Oct;71(4):288-90.
- [9] Lane RH, Kelley DE, Gruetzmacher EM, Devaskar SU. Uteroplacental insufficiency alters hepatic fatty acid-metabolizing enzymes in juvenile and adult rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001 Jan;280(1):R183-90.
- [10] Ozanne SE. Metabolic programming in animals. *Br Med Bull*. 2001;60:143-52.
- [11] Choi GY, Tosh DN, Garg A, Mansano R, Ross MG, Desai M. Gender-specific programmed hepatic lipid dysregulation in intrauterine growth-restricted offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 May;196(5):477 e1-7.
- [12] Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 1987;65(5):663-737.
- [13] IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística: Censo Demográfico 2000. [cited 2008 10/01]; Available from: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/contagem2007>

- [14] Victora CG, Barros FC, Lima RC, Behague DP, Gonçalves H, Horta BL, et al. The Pelotas birth cohort study, Rio Grande do Sul, Brazil, 1982-2001. *Cad Saude Publica*. 2003 Sep-Oct;19(5):1241-56.
- [15] Victora CG, Barros FC. Cohort profile: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2006 Apr;35(2):237-42.
- [16] Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
- [17] Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol*. 1982 May;59(5):624-32.
- [18] WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO expert committee. Switzerland: WHO; 1995.
- [19] Ergaz Z, Avgil M, Ornoy A. Intrauterine growth restriction-etiology and consequences: what do we know about the human situation and experimental animal models? *Reproductive Toxicology*. 2005;20(3):301-22.
- [20] Moura EC, Castro CMD, Mellin AS, Figueiredo DBd. Perfil lipídico em escolares de Campinas, SP, Brasil. *Rev. Saúde Pública* 2000;34(5):499-505.
- [21] Irwig MS, Siles X, Gotto JAM, Rifai N, Campos H. Plasma lipids and other cardiovascular risk factors in Costa Rican adolescents. *Rev Panam Salud Pública*. 2000;8:234-41.
- [22] Mi J, Law C, Zhang KL, Osmond C, Stein C, Barker D. Effects of infant birthweight and maternal body mass index in pregnancy on components of the insulin resistance syndrome in China. *Ann Intern Med*. 2000 Feb 15;132(4):253-60.
- [23] Forrester TE, Wilks RJ, Bennett FI, Simeon D, Osmond C, Allen M, et al. Fetal growth and cardiovascular risk factors in Jamaican schoolchildren. *Bmj*. 1996 Jan 20;312(7024):156-60.
- [24] Kuzawa CW, Adair LS. Lipid profiles in adolescent Filipinos: relation to birth weight and maternal energy status during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2003 Apr;77(4):960-6.
- [25] Jaddoe VW, de Ridder MA, van den Elzen AP, Hofman A, Uiterwaal CS, Witteman JC. Maternal smoking in pregnancy is associated with cholesterol development in the offspring: A 27-years follow-up study. *Atherosclerosis*. 2008 Jan;196(1):42-8.
- [26] Decsi T, Erhardt E, Markus A, Burus I, Molnar D. Plasma lipids, phospholipid fatty acids and indices of glycaemia in 10-year-old children born as small-for-gestational-age or preterm infants. *Acta Paediatr*. 1999 May;88(5):500-4.
- [27] Levitt NS, Lambert EV, Woods D, Hales CN, Andrew R, Seckl JR. Impaired glucose tolerance and elevated blood pressure in low birth weight, nonobese, young south african adults: early programming of cortisol axis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Dec;85(12):4611-8.
- [28] Evagelidou EN, Giapros VI, Challa AS, Kiortsis DN, Tsatsoulis AA, Andronikou SK. Serum adiponectin levels, insulin resistance, and lipid profile in children born small for gestational age are affected by the severity of growth retardation at birth. *Eur J Endocrinol*. 2007 Feb;156(2):271-7.
- [29] Tenhola S, Martikainen A, Rahiala E, Herrgard 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.
- [30] Horta BL, Bahl R, Martines JC, Victora CG. Evidence on the long-term effects of breastfeeding. World Health Organization 2007.

- [31] Choi YS, Ide T, Sugano M. Age-related changes in the regulation of cholesterol metabolism in rats. *Exp Gerontol*. 1987;22(5):339-49.
- [32] Ericsson S, Berglund L, Frostegard J, Einarsson K, Angelin B. The influence of age on low density lipoprotein metabolism: effects of cholestyramine treatment in young and old healthy male subjects. *J Intern Med*. 1997 Oct;242(4):329-37.
- [33] Grundy SM, Vega GL, Bilheimer DW. Kinetic mechanisms determining variability in low density lipoprotein levels and rise with age. *Arteriosclerosis*. 1985 Nov-Dec;5(6):623-30.
- [34] Galman C, Matasconi M, Persson L, Parini P, Angelin B, Rudling M. Age-induced hypercholesterolemia in the rat relates to reduced elimination but not increased intestinal absorption of cholesterol. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007 Sep;293(3):E737-42.
- [35] Wilhelmsen L, Johansson S, Rosengren A, Wallin I, Dotevall A, Lappas G. Risk factors for cardiovascular disease during the period 1985-1995 in Goteborg, Sweden. The GOT-MONICA Project. *J Intern Med*. 1997 Sep;242(3):199-211.
- [36] Miettinen TA, Gylling H, Vanhanen H, Ollus A. Cholesterol absorption, elimination, and synthesis related to LDL kinetics during varying fat intake in men with different apoprotein E phenotypes. *Arterioscler Thromb*. 1992 Sep;12(9):1044-52.
- [37] Miettinen TA, Kesaniemi YA. Cholesterol absorption: regulation of cholesterol synthesis and elimination and within-population variations of serum cholesterol levels. *Am J Clin Nutr*. 1989 Apr;49(4):629-35.
- [38] Field PA, Gibbons GF. Decreased hepatic expression of the low-density lipoprotein (LDL) receptor and LDL receptor-related protein in aging rats is associated with delayed clearance of chylomicrons from the circulation. *Metabolism*. 2000 Apr;49(4):492-8.
- [39] Parini P, Angelin B, Rudling M. Cholesterol and lipoprotein metabolism in aging: reversal of hypercholesterolemia by growth hormone treatment in old rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Apr;19(4):832-9.
- [40] Wang DQ. Aging per se is an independent risk factor for cholesterol gallstone formation in gallstone susceptible mice. *J Lipid Res*. 2002 Nov;43(11):1950-9.

**Tabela1. Distribuição da amostra conforme níveis de lipídios plasmáticos aos 18 anos em homens pertencentes ao estudo de coorte de nascimentos em Pelotas (RS), Brasil, 1982**

<b>Variável</b>	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>
Colesterol total	2083	143,1	29,0
Colesterol VLDL	2059	14,8	9,6
Colesterol LDL	2059	88,2	25,1
Colesterol HDL	2059	40,1	9,7
Colesterol não HDL	2059	103,0	27,3
Razão LDL/HDL	2059	2,3	0,8
Triglicerídeos	2059	76,1	48,0

Todos os valores são expressos em mg/dL exceto para razão LDL/HDL



**Tabela2. Distribuição do colesterol total, HDL e não-HDL em adolescentes do sexo masculino conforme características da amostra. Coorte de nascimentos de 1982, Pelotas (RS), Brasil**

Variável	Colesterol total		Colesterol HDL		Colesterol não-HDL	
	N	Média (DP)	N	Média (DP)	N	Média (DP)
<b>Cor da pele da mãe</b>						
Branca	1720	143,1 (29,3)	1706	39,6 (9,5)	1706	103,5 (27,7)
Parda/preta	361	143,0 (27,9)	351	42,2 (10,0)	351	101,0 (25,2)
<b>Valor-p</b>		<b>0,96*</b>		<b>0,001*</b>		<b>0,2**</b>
<b>Idade mãe (anos)</b>						
< 20	301	140,2 (26,7)	295	39,3 (9,4)	295	100,9 (25,2)
20-29	1215	143,0 (29,2)	1202	40,2 (9,7)	1202	102,8 (27,2)
≥30	567	144,8 (29,8)	562	40,1 (9,8)	562	104,6 (28,6)
<b>Valor-p</b>		<b>0,08*</b>		<b>0,4*</b>		<b>0,2*</b>
<b>Escolaridade materna (anos completos)</b>						
0 – 4	655	139,1 (27,7)	646	39,6 (10,0)	646	99,5 (25,5)
5 – 8	920	142,9 (28,1)	910	40,5 (9,7)	910	102,3 (26,3)
9 - 11	225	145,0 (31,8)	222	39,2 (9,5)	222	105,7 (30,5)
≥ 12	279	151,6 (30,9)	277	40,4 (8,8)	277	111,3 (30,5)
<b>Valor-p</b>		<b>&lt; 0,001**</b>		<b>0,2*</b>		<b>&lt; 0,001**</b>
<b>Renda familiar (salários mínimos)</b>						
<1,0	389	140,9 (27,4)	381	40,4 (9,6)	381	100,4 (24,9)
1,1 - 3,0	1034	140,8 (28,6)	1021	39,6 (9,8)	1021	101,2 (26,5)
3,0 - 6,0	414	144,7 (27,8)	411	40,3 (9,3)	411	104,4 (27,2)
> 6,0	238	153,8 (32,8)	238	41,0 (9,7)	238	112,8 (32,3)
<b>Valor-p</b>		<b>&lt; 0,001**</b>		<b>0,2*</b>		<b>&lt; 0,001**</b>
<b>Paridade</b>						
Nenhum filho	841	144,7 (29,1)	830	40,1 (9,3)	830	104,7 (27,1)
Um filho	592	142,9 (29,2)	581	40,2 (9,9)	581	103,0 (27,6)
Dois filhos	345	141,4 (27,3)	344	40,3 (9,8)	344	101,0 (26,5)
Três filhos ou mais	304	140,7 (30,0)	303	39,6 (10,0)	303	100,9 (27,8)
<b>Valor-p</b>		<b>0,1*</b>		<b>0,8*</b>		<b>0,07*</b>
<b>IMC materno pré-gestacional</b>						
≤ 20,1	436	142,7 (27,1)	432	39,9 (9,3)	432	102,8 (24,5)
20,2 - 21,9	441	140,2 (26,9)	436	39,7 (9,3)	436	100,4 (25,5)
22,0 - 24,6	460	145,9 (30,5)	453	40,7 (9,5)	453	105,4 (29,3)
≥ 24,7	460	144,6 (30,3)	453	39,8 (9,8)	453	104,6 (28,4)
<b>Valor-p</b>		<b>0,02**</b>		<b>0,4*</b>		<b>0,04**</b>
<b>Tabagismo materno</b>						
Não fumou	1369	143,4 (29,7)	1348	40,3 (9,8)	1348	103,3 (28,0)
Fumou parte da gravidez	170	143,9 (30,2)	169	40,2 (9,3)	169	103,7 (27,9)
Fumou toda a gravidez	538	141,9 (26,8)	536	39,5 (9,3)	536	102,3 (25,4)
<b>Valor-p</b>		<b>0,5**</b>		<b>0,3*</b>		<b>0,8**</b>
<b>RCIU<sup>1</sup></b>						
Não	1539	143,2 (29,0)	1526	40,0 (9,4)	1526	103,2 (27,5)
Sim	143	141,5 (28,9)	143	38,9 (10,3)	143	102,6 (26,9)
<b>Valor-p</b>		<b>0,5*</b>		<b>0,2*</b>		<b>0,8*</b>

\* Teste de ANOVA para variâncias homogêneas

\*\* Teste de Kruskal wallis para variâncias heterogêneas

<sup>1</sup> RCIU(Retardo de crescimento intra-uterino): variável com 630 missing

**Tabela3. Análise bruta e ajustada da associação entre variáveis pré-natais e neonatais com colesterol total, HDL e triglicerídeos aos 18 anos em homens pertencentes ao estudo de coorte de nascimento em Pelotas (RS), Brasil, 1982**

Variável	Colesterol Total (mg/dL)					Colesterol HDL (mg/dL)					Triglicerídeos (mg/dL)				
	N	Bruta		Ajustada		N	Bruta		Ajustada		N	Bruta		Ajustada	
		$\beta$	IC95%	$\beta$	IC95%		$\beta$	IC95%	$\beta$	IC95%		$\beta$	IC95%	$\beta$	IC95%
<b>IMC materno pré-gestacional<sup>1</sup></b>															
≤ 20,1	436	0,0	-	0,0	-	432	0,0	-	0,0	-	432	0,0	-	0,0	-
20,2 - 21,9	441	-2,5	(-6,3; 1,3)	-2,2	(-6,0; 1,6)	436	-0,1	(-1,4; 1,1)	-0,1	(-1,3; 1,2)	436	2,9	(-3,4; 9,2)	3,3	(-2,9; 9,6)
22,0 - 24,6	460	3,2	(-0,6; 7,0)	3,5	(-0,2; 7,3)	453	0,9	(-0,4; 2,1)	0,8	(-0,4; 2,1)	453	8,4	(2,2; 14,7)	8,3	(2,2; 14,5)
≥ 24,7	460	1,9	(-1,9; 5,7)	2,5	(-1,4; 6,5)	453	-0,1	(-1,3; 1,2)	-0,2	(-1,4; 1,1)	453	3,4	(-2,9; 9,6)	4,5	(-1,7; 10,7)
<b>Valor-p</b>		<b>0,02</b>		<b>0,01</b>			<b>0,4</b>		<b>0,4</b>		<b>0,06</b>		<b>0,07</b>		
<b>Tabagismo materno<sup>2</sup></b>															
Não fumou	1369	0,0	-	0,0	-	1348	0,0	-	0,0	-	1348	0,0	-	0,0	-
Fumou parte da gravidez	170	0,5	(-4,1; 5,2)	1,4	(-3,5; 6,4)	169	-0,1	(-1,6; 1,5)	-0,1	(-1,6; 1,5)	169	0,4	(-7,3; 8,0)	4,2	(-3,9; 12,3)
Fumou toda a gravidez	538	1,51	(-4,4; 1,4)	0,4	(-2,8; 3,6)	536	-0,7	(-1,6; 0,3)	-0,7	(-1,7; 0,3)	536	-2,6	(-7,4; 2,2)	0,7	(-4,5; 5,8)
<b>Valor-p</b>		<b>0,3*</b>		<b>0,8*</b>			<b>0,2*</b>		<b>0,2*</b>		<b>0,3*</b>		<b>0,8*</b>		
<b>RCIU<sup>3</sup></b>															
Não	1539	0,0	-	0,0	-	1526	0,0	-	0,0	-	1526	0,0	-	0,0	-
Sim	143	-1,7	(-6,7; 3,3)	0,2	(-5,2; 5,5)	143	-1,1	(-2,7; 0,5)	-1,1	(-2,8; 0,5)	143	-0,7	(-9,0; 7,6)	3,3	(-5,3; 11,9)
<b>Valor-p</b>		<b>0,5</b>		<b>1,0</b>			<b>0,2</b>		<b>0,2</b>		<b>0,9</b>		<b>0,4</b>		

\* Teste Wald de tendência linear

<sup>1</sup>Ajustada para idade da mãe, cor da pele da mãe, renda familiar ao nascer, escolaridade materna, paridade, tabagismo materno.

<sup>2</sup>Ajustada para idade da mãe, cor da pele da mãe, renda familiar ao nascer, escolaridade materna, paridade, IMC materno pré-gestacional.

<sup>3</sup>Ajustada para idade da mãe, cor da pele da mãe, renda familiar ao nascer, escolaridade materna, paridade, IMC materno pré-gestacional, tabagismo materno.

IMC materno pré-gestacional: ≤20,1 (quartil inferior); 20,2-21,9 (2º quartil); 22,0-24,6(3º quartil); ≥24,7 (quartil superior)

IMC (índice de massa corporal); RCIU (Retardo de crescimento intra-uterino) Todos os valores são expressos em mg/dL

**Tabela4. Análise bruta e ajustada da associação entre variáveis pré-natais e neonatais com colesterol VLDL, LDL, não-HDL e razão LDL/HDL aos 18 anos em homens pertencentes ao estudo de coorte de nascimento em Pelotas (RS), Brasil, 1982**

Variável	Colesterol VLDL				Colesterol LDL				Colesterol não HDL				Razão LDL/HDL							
	N	Bruta		Ajustada		N	Bruta		Ajustada		N	Bruta		Ajustada		N	Bruta		Ajustada	
		$\beta$	IC95%	$\beta$	IC95%		B	IC95%	$\beta$	IC95%		$\beta$	IC95%	$\beta$	IC95%		$\beta$	IC95%	$\beta$	IC95%
<b>IMC materno pré-gestacional<sup>1</sup></b>																				
≤ 20,1	432	0,0	-	0,0	-	432	0,0	-	0,0	-	432	0,0	-	0,0	-	432	0,0	-	0,0	-
20,2 - 21,9	436	0,6	-0,7; 1,8	0,7	-0,6; 1,9	436	-3,0	-6,3; 0,3	-2,8	-6,1; 0,5	436	-2,4	-6,0; 1,2	-2,2	-5,8; 1,4	436	-0,1	-0,2; 0,0	-0,1	-0,2; 0,0
22,0 - 24,6	453	1,7	0,4; 2,9	1,7	0,4; 2,9	453	0,9	-2,4; 4,2	0,9	-2,3; 4,2	453	2,6	-1,0; 6,2	2,6	-0,9; 6,2	453	0,0	-0,1; 0,1	0,0	-0,1; 0,1
≥ 24,7	453	0,7	-0,6; 1,9	0,9	-0,3; 2,2	453	1,1	-2,2; 4,4	1,6	-1,7; 4,8	453	1,8	-1,8; 5,3	2,4	-1,2; 5,9	453	0,0	-0,1; 0,1	0,1	0,0; 0,2
<b>Valor-p</b>		<b>0,06</b>		<b>0,07</b>		<b>0,06</b>		<b>0,05</b>		<b>0,03</b>		<b>0,02</b>		<b>0,02</b>		<b>0,3</b>		<b>0,2</b>		
<b>Tabagismo materno<sup>2</sup></b>																				
Não fumou	1348	0,0	-	0,0	-	1348	0,0	-	0,0	-	1348	0,0	-	0,0	-	1348	0,0	-	0,0	-
Parte da gravidez	169	0,1	-1,5; 1,6	0,8	-0,8; 2,5	169	0,4	-3,7; 4,4	0,5	-3,8; 4,8	169	0,4	-4,0; 4,8	1,4	-3,3; 6,0	169	0,0	-0,1; 0,1	0,0	-0,1; 0,2
Toda a gravidez	536	0,53	-1,5; 0,4	0,1	-0,9; 1,1	536	0,44	-3,0; 2,1	0,1	-2,7; 2,8	536	-1,0	-3,7; 1,8	0,3	-2,7; 3,2	536	0,0	-0,1; 0,1	0,0	-0,1; 0,1
<b>Valor-p</b>		<b>0,3*</b>		<b>0,7*</b>		<b>0,8*</b>		<b>0,9*</b>		<b>0,5*</b>		<b>0,8*</b>		<b>0,8*</b>		<b>0,5*</b>		<b>0,5*</b>		
<b>RCIU<sup>3</sup></b>																				
Não	1526	0,0	-	0,0	-	1526	0,0	-	0,0	-	1526	0,0	-	0,0	-	1526	0,0	-	0,0	-
Sim	143	0,13	-1,8; 1,5	0,8	-1,0; 2,5	143	0,53	-4,8; 3,8	0,7	-4,0; 5,3	143	0,66	-5,4; 4,0	1,5	-3,5; 6,6	143	0,1	-0,1; 0,2	0,1	-0,1; 0,2
<b>Valor-p</b>		<b>0,9</b>		<b>0,4</b>		<b>0,8</b>		<b>0,8</b>		<b>0,8</b>		<b>0,6</b>		<b>0,6</b>		<b>0,4</b>		<b>0,3</b>		

\* Teste Wald de tendência linear

<sup>1</sup>Ajustada para cor da pele da mãe, renda familiar ao nascer, escolaridade materna, paridade, tabagismo materno.

<sup>2</sup>Ajustada para cor da pele da mãe, renda familiar ao nascer, escolaridade materna, paridade, IMC materno pré-gestacional.

<sup>3</sup>Ajustada para cor da pele da mãe, renda familiar ao nascer, escolaridade materna, paridade, IMC materno pré-gestacional, tabagismo materno.

IMC materno pré-gestacional: ≤20,1 (quartil inferior); 20,2-21,9 (2º quartil); 22,0-24,6(3º quartil); ≥24,7 (quartil superior)

Todos os valores são expressos em mg/dL exceto a razão LDL/HDL IMC (índice de massa corporal); RCIU (Retardo de crescimento intra-uterino)



## **5. NOTA PARA IMPRENSA**

## **Excesso de colesterol “ruim” em adolescentes: há ligação com o período fetal?**

Atualmente, as doenças cardiovasculares estão entre as principais causas de óbito no mundo. No Brasil, mais de um terço das mortes são devido a estas doenças. Entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares estão os níveis aumentados de colesterol no sangue. Sabe-se que existem dois tipos principais de colesterol. Um deles é chamado de colesterol “ruim”, porque participa na formação de placas (ateromas) que obstrui as artérias e pode provocar doenças coronarianas graves. O outro é chamado de colesterol “bom”, porque remove o excesso de colesterol “ruim” do sangue e evita assim, o surgimento desse tipo de doenças.

Recentemente, um estudo do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da UFPel avaliou níveis de colesterol em adolescentes de 18 anos de idade participantes do estudo de Coorte dos nascidos em Pelotas no ano de 1982. Investigou-se se havia relação entre alguns eventos ocorridos no período fetal dos adolescentes - como o atraso no crescimento durante a gestação, o hábito de fumo materno e o peso da mãe no início da gravidez - e as concentrações de colesterol desses jovens.

Foi observado que as mães que apresentavam sobrepeso ou obesidade no início da gravidez, tiveram filhos com concentrações maiores do colesterol “ruim” que os filhos de mães com peso normal. No entanto, observou-se que essa relação foi decorrente da obesidade do indivíduo na adolescência. Ou seja, o efeito do peso do jovem sobre as concentrações de colesterol no sangue foi maior que o efeito do peso da mãe no início da gravidez. Portanto, é importante prevenir a obesidade na adolescência, uma vez que assim se diminui o risco de ter

concentrações elevadas do colesterol “ruim” que podem gerar doenças cardiovasculares precoces na idade adulta.

## **ANEXOS**



Nota: a numeração das perguntas nos anexos A e B é a mesma dos questionários originais.



### ANEXO A

Universidade Federal de Pelotas  
Faculdade de Medicina  
Departamento de Medicina Social

### COORTE DE 1982 - ESTUDO PERINATAL

1. <input type="checkbox"/> Benef. Portug. (1)	<input type="checkbox"/> Hosp. Univ. (3)	Nº <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Santa Casa	(2) <input type="checkbox"/> Outro	(4)	1 2 3 4 5 6
7-12. Dia do nascimento: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
			7 8 9 10 11 12
13. Dia da semana:			
<input type="checkbox"/> Dom (1)	<input type="checkbox"/> Qua (4)	<input type="checkbox"/> Sab (7)	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Seg (2)	<input type="checkbox"/> Qui (5)		13
<input type="checkbox"/> Ter (3)	<input type="checkbox"/> Sex (6)		
14. Hora do nascimento:			
<input type="checkbox"/> 0.01 – 6h (1)	<input type="checkbox"/> 12.01 – 18h (3)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 6.01 – 12h (2)	<input type="checkbox"/> 18.01 – 24h (4)		14
Nome da mãe:			
Nome do RN:			
Endereço:			
15. <input type="checkbox"/> Pelotas urbana			
<input type="checkbox"/> Pelotas rural			
<input type="checkbox"/> Outra cidade			
16. Categoria:			
<input type="checkbox"/> Particular (1)	<input type="checkbox"/> FUNRURAL (4)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> INAMPS (2)	<input type="checkbox"/> Indigente (5)		16
<input type="checkbox"/> IPERGS (3)	<input type="checkbox"/> Outro convênio (6)		
17-19. Idade: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> anos			
<input type="checkbox"/> ≤ 19 (1)	<input type="checkbox"/> 30-34 (4)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 20-24 (2)	<input type="checkbox"/> 35-39 (5)		17 18 19
<input type="checkbox"/> 25-29 (3)	<input type="checkbox"/> ≥ 40 (6)		
20. Estado civil:			
<input type="checkbox"/> vive c/ marido ou comp. (1)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> vive s/ marido ou comp. (2)			20



57. Parto:  único (1)                       múltiplo (2)                       múltiplo (3)   
57

58. Parto feito por:   
58

médico (1)                       estudante (3)  
 parteira (2)                       outro (4)

59-62. Peso de nascimento:  ,  g   
59 60 61 62

63.  1.000 g ou menos (1)                       2.501 – 3.000 g (6)  
 1.001 – 1.500 g (2)                       3.001 – 3.500 g (7)  
 1.501 – 2.000 g (3)                       3.501 – 4.000 g (8)  
 2.001 – 2.250 g (4)                       4.001 g ou mais (9)  
 2.251 – 2.500 g (5)   
63

64. Sexo :  masculino                       feminino   
64

65. Tipo de parto:   
65

vaginal (1)                       vag. induz. c/ fórceps (5)  
 vag. c/ fórceps (2)                       vag. c/ analgesia (6)  
 vag. c/ vácuo (3)                       vag. c/ analg. c/ fórceps (7)  
 vag. induzido (4)                       cesariana (8)

66-69. Razão para cesariana:    
66 67 68 69

sofrimento fetal (1)                       morte fetal (8)  
 desproporção F-P (2)                       diabete materna (9)  
 distócia apresentação (3)                       repetição (10)  
 hemorragia materna (4)                       para ligar trompas (11)  
 parada de progressão (5)                       eletiva (12)  
 eclâmpsia, pré-eclâmpsia (6)                       outra (13)  
 pós-maturidade (7)                       desconhecida (14)  
 não se aplica (99)

70. Razão para indução:   
70

pós-maturidade (1)                       morte fetal (5)  
 pré-eclâmpsia (2)                       eletiva (6)  
 bolsa rota (3)                       outra (7)  
 ISO-imunização RH (4)                       desconhecida (8)  
 não se aplica (99)

71-74. Morbidade nos primeiros 7 dias:    
71 72 73 74

pré-termo (1)                       edema cerebral (10)  
 pós-termo (2)                       meningite (11)  
 taquipnéia transit. (3)                       sepsis (12)  
 membrana hialina (4)                       diarréia (13)  
 malformação (5)                       pneumonia (14)  
 sínd. cromossômica (6)                       hipoglicemia (15)  
 icterícia importante (7)                       hipocalcemia (16)  
 tocotrauma (frat., etc) (8)                       outra (17)  
 hemorragia cerebral (9)                       não se aplica (99)

75. Recém-nascido:  vivo (1)                       natimorto (2)   
75

76. Se natimorto:	<input type="checkbox"/> antepartum (1)	<input type="checkbox"/> intrapartum (2)	<input type="checkbox"/>
			76
77. Mortalidade nos primeiros 7 dias de vida:			
<input type="checkbox"/> não (1)	<input type="checkbox"/> sim (1º dia) (2)	<input type="checkbox"/> sim (2º- 6º dia) (3)	<input type="checkbox"/>
			77
78. Causa do óbito:			
<input type="checkbox"/> malformação (1)	<input type="checkbox"/> rel. prematuridade (2)	<input type="checkbox"/> memb. hialina (5)	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> infecção (3)	<input type="checkbox"/> trauma parto (4)	<input type="checkbox"/> anóxia (6)	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/> outra (7)	78
		<input type="checkbox"/> não se aplica (99)	
79. Mortalidade 7-28 dias: <input type="checkbox"/> sim (1)			
		<input type="checkbox"/> não (2)	<input type="checkbox"/>
			79
80. Mortalidade 1-12 meses: <input type="checkbox"/> sim (1)			
		<input type="checkbox"/> não (2)	<input type="checkbox"/>
			80

## ANEXO B

Universidade Federal de Pelotas  
Faculdade de Medicina  
Departamento de Medicina Social

### COORTE 1982 – ALISTAMENTO MILITAR (2000) QUESTIONÁRIO GERAL

1. *NOME:*

---

---

2. *NÚMERO DA COORTE:* \_ \_ \_ \_ \_

3. A tua cor ou raça é? (*LER AS OPÇÕES*)

- (1) branca
- (2) preta
- (3) mulata
- (4) amarela
- (5) indígena

4. Tu moras com a tua mãe natural, com mãe adotiva ou madrasta?

- (0) não
- (1) sim, mãe
- (2) sim, mãe adotiva
- (3) sim, madrasta

5. Tu moras com o teu pai natural, com pai adotivo ou padrasto?

- (0) não
- (1) sim, pai
- (2) sim, pai adotivo
- (3) sim, padrasto

6. Quais as outras pessoas que moram contigo? (*LER AS OPÇÕES*)

- |                    |         |                         |
|--------------------|---------|-------------------------|
| Irmãos             | (0) não | (1) sim, quantos? _ _   |
| Avós               | (0) não | (1) sim, quantos? _     |
| Esposa ou parceira | (0) não | (1) sim                 |
| Filhos             | (0) não | (1) sim, quantos? _ _   |
| Outras pessoas     | (0) não | (1) sim,<br>quem? _____ |

7. Tu estás estudando (ou estudaste) este ano?

- (0) não
- (1) sim → Em que série tu estás? \_ série do \_ grau

**SE NÃO:**

8. Tu já estudaste na escola alguma vez?

- (0) não → *PULE PARA A PERGUNTA 10*
- (1) sim → Até que série completaste (foste aprovado)? \_ série do \_ grau \_

9. Tu já repetiste de ano alguma vez?

(0) não

(1) sim → Quantas vezes tu repetiste o ano? \_\_ \_\_ vezes

### AGORA NÓS VAMOS FALAR SOBRE TRABALHO.

10. Desde <MÊS> do ano passado, tu trabalhaste recebendo dinheiro ou alguma coisa em troca?

(0) não

→ SE NÃO, PULE PARA A PERGUNTA 17

(1) sim

*SE SIM:*

11. O teu trabalho é em casa ou fora de casa? (1) casa (2) fora

12. Que tipo de trabalho tu fazes (ou fazias)? \_\_\_\_\_

13. Desde <MÊS> do ano passado, quantos meses tu trabalhaste? \_\_ \_\_ meses

14. Quantos dias por semana tu trabalhaste? \_\_ dias

15. Quantas horas por dia tu trabalhaste? \_\_ \_\_ horas

16. Com que idade tu começaste a trabalhar? \_\_ \_\_ anos

### AGORA NÓS VAMOS FALAR SOBRE CIGARROS.

17. Já experimentaste cigarros?

(0) não

→ SE NÃO, PULE PARA A PERGUNTA 21

(1) sim

18. Tu já tiveste o costume de fumar pelo menos 1 vez por semana?

(0) não

→ SE NÃO, PULE PARA A PERGUNTA 21

(1) sim

*SE SIM:*

19. Com que idade tu começaste a fumar? \_\_ \_\_ anos

20. Tu ainda fumas?

(0) não

→ Com que idade tu paraste de fumar? \_\_ \_\_ anos

(1) sim

→ Quantos dias tu fumaste na última semana?

\_\_ dias (0) menos de 1 vez por semana

Quantos cigarros por dia tu fumaste na última semana?

\_\_ \_\_ cigarros por dia

## AGORA NÓS VAMOS FALAR SOBRE EXERCÍCIOS FÍSICOS.

21. Numa semana normal, tu fazes algum tipo de esporte ou exercício, incluindo educação física ou jogar futebol?

- (0) não → *SE NÃO, PULE PARA A PERGUNTA 25*  
 (1) sim

*SE SIM:*

22. Tu fazes exercício na: (*LER AS OPÇÕES*)

- |                              |         |                      |
|------------------------------|---------|----------------------|
| Escola                       | (0) não | (1) sim              |
| Academia                     | (0) não | (1) sim              |
| Clube ou ginásio de esportes | (0) não | (1) sim              |
| Em casa                      | (0) não | (1) sim              |
| Quando vai para o trabalho   | (0) não | (1) sim              |
| Outro lugar                  | (0) não | (1) sim, qual? _____ |

23. Em quantos dias por semana tu fazes exercícios? \_\_\_ dias

24. Quanto tempo em média tu levas fazendo o exercício? \_\_\_ horas \_\_\_ minutos

## AGORA VAMOS FALAR SOBRE ALGUNS ALIMENTOS.

25. Estas são as opções (*MOSTRE COM O LÁPIS*) com o número de vezes que tiveste o costume de comer estes alimentos no último ano.

Desde <MÊS> do ano passado, quantas vezes tu costumaste comer:

	1 ou - vezes por MÊS	2 a 3 vezes por MÊS	1 a 2 vezes por SEMANA	3 a 4 vezes por SEMANA	5 ou + vezes por SEMANA
Hamburger, cheesburger, bauru, pastel	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)
Carne assada, bife, churrasco	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)
Frango frito	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)
Cachorro-quente	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)
Presunto, mortadela, patês	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)
Maionese	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)
Margarina, manteiga	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)
Ovos	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)
Bacon, lingüiça, salsichão	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)
Queijo, requeijão	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)
Leite integral	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)
Batatas fritas	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)
Chips, pipoca	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)
Sorvetes	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)
Bolos, bolachas, massas folhadas	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)

**AGORA VAMOS FALAR DE SAÚDE.**

26. Alguma vez na vida, tu tiveste chiado no peito?

- (0) não → *SE NÃO, PULE PARA A PERGUNTA 32*  
(1) sim

*SE SIM:*

**AGORA VAMOS FALAR SOBRE CHIADO NO PEITO NO ÚLTIMO ANO.**

27. Desde <MÊS> do ano passado, tu tiveste chiado no peito?

- (0) não → *PULE PARA A PERGUNTA 32*  
(1) sim

*SE SIM:*

28. Quantas crises de chiado no peito tu tiveste?

- (0) nenhuma  
(1) 1 a 3 crises  
(2) 4 a 12 crises  
(3) mais de 12 crises

29. Quantas vezes o teu sono foi atrapalhado por chiado no peito?

- (0) nunca acordaste com chiado  
(1) menos de 1 noite por semana  
(2) 1 ou mais noites por semana

30. Tu tiveste algum episódio de chiado tão forte que não conseguiste dizer mais de duas palavras entre cada respiração?

- (0) não  
(1) sim

31. Tu tiveste chiado no peito após exercícios físicos?

- (0) não  
(1) sim

32. Desde <MÊS> do ano passado, tu tiveste tosse seca à noite, sem estar gripado?

- (0) não  
(1) sim

33. Alguma vez na vida, tu tiveste asma?

- (0) não  
(1) sim

34. Alguma vez na vida, tu já quebraste algum osso?

- (0) não → *PULE PARA A PERGUNTA 36*  
(1) sim



SE SIM:

35. Qual o osso? \_\_\_\_\_ Com que idade? \_\_ \_\_ anos  
Qual o osso? \_\_\_\_\_ Com que idade? \_\_ \_\_ anos  
Qual o osso? \_\_\_\_\_ Com que idade? \_\_ \_\_ anos

36. Desde que tu completaste 10 anos de idade, tiveste alguma doença importante?

- (0) não → *PULE PARA A PERGUNTA 38*  
(1) sim

SE SIM:

37. Qual a doença? \_\_\_\_\_ Com que idade? \_\_ \_\_ anos  
Qual a doença? \_\_\_\_\_ Com que idade? \_\_ \_\_ anos  
Qual a doença? \_\_\_\_\_ Com que idade? \_\_ \_\_ anos

38. Desde que tu completaste 10 anos, tu baixaste hospital alguma vez?

- (0) não → *PULE PARA A PERGUNTA 40*  
(1) sim

SE SIM:

39. Qual o motivo? \_\_\_\_\_ Com que idade? \_\_ \_\_ anos  
Qual o motivo? \_\_\_\_\_ Com que idade? \_\_ \_\_ anos  
Qual o motivo? \_\_\_\_\_ Com que idade? \_\_ \_\_ anos

### AGORA VAMOS FALAR SOBRE ACIDENTES E BRIGAS.

40. Alguma vez na vida, tu tiveste algum acidente de carro, moto, ou atropelamento, no qual tu te machucaste?

- (0) não  
(1) sim

41. Desde <MÊS> do ano passado, tu participaste de alguma briga com agressão física?

- (0) não → *PULE PARA A PERGUNTA 43*  
(1) sim

SE SIM:

42. Tu ou alguma das outras pessoas que estavam brigando usaram alguma arma?

- (0) não → *PULE PARA A PERGUNTA 43*  
(1) sim → Que tipo de arma?

Arma de fogo (0) não (1) sim  
Faca ou canivete (0) não (1) sim  
Outra arma (0) não (1) sim,

qual? \_\_\_\_\_

43. Desde <MÊS> do ano passado, tu apanhaste alguma vez do teu pai ou da tua mãe?  
 (0) não  
 (1) sim
44. Alguma vez na vida, tu foste assaltado?  
 (0) não → PULE PARA A PERGUNTA 47  
 (1) sim

**SE SIM:**

45. Quantas vezes? \_\_ \_\_ vezes

46. A pessoa que te assaltou usava arma?

(0) não

(1) sim

→ Que tipo de arma? \_\_\_\_\_

Arma de fogo

(0) não

(1) sim

Faca ou canivete

(0) não

(1) sim

Outra arma

(0) não

(1) sim, qual? \_\_\_\_\_

**AGORA VAMOS FALAR SOBRE COMO TENS TE SENTIDO NO ÚLTIMO MÊS.**

47. No último mês, desde <MÊS>:

Tens dores de cabeça frequentes?	(0) não	(1) sim
Tens falta de apetite?	(0) não	(1) sim
Dormes mal?	(0) não	(1) sim
Te assustas com facilidade?	(0) não	(1) sim
Tens tremores nas mãos?	(0) não	(1) sim
Te sentes nervoso, tenso ou preocupado?	(0) não	(1) sim
Tens má digestão?	(0) não	(1) sim
Sentes que as tuas idéias ficam embaralhadas de vez em quando?	(0) não	(1) sim
Tens te sentido triste ultimamente?	(0) não	(1) sim
Tens chorado mais do que de costume?	(0) não	(1) sim
Consegues sentir algum prazer nas tuas atividades diárias?	(0) não	(1) sim
Tens dificuldade de tomar decisões?	(0) não	(1) sim
Achas que teu trabalho diário é penoso, te causa sofrimento?	(0) não	(1) sim
Achas que tens um papel útil na vida?	(0) não	(1) sim
Tens perdido o interesse pelas coisas?	(0) não	(1) sim
Te sentes uma pessoa sem valor?	(0) não	(1) sim
Alguma vez tu pensas em acabar com a tua vida?	(0) não	(1) sim
Te sentes cansado o tempo todo?	(0) não	(1) sim

Sentes alguma coisa desagradável no estômago?	(0) não	(1) sim
Te cansas com facilidade?	(0) não	(1) sim

**AGORA VOU MEDIR A TUA PRESSÃO.**

48. *SISTÓLICA*:                    \_\_\_ \_\_\_ mmHg

49. *DIASTÓLICA*:                \_\_\_ \_\_\_ mmHg

50. *ANOTAR A COR DA PELE DO ENTREVISTADO:*

- (1) *branca*
- (2) *preta*
- (3) *mulata*
- (4) *amarela*
- (5) *indígena*

51. *DATA DA ENTREVISTA*: \_\_\_ \_\_\_ / \_\_\_ \_\_\_ /2000

52. *ENTREVISTADORA*: \_\_\_\_\_

53. TU USAS ÓCULOS OU LENTES?

- ( ) NÃO
- ( ) SIM

54. TU ÉS

- ( ) CANHOTO
- ( ) DIREITO

## ANEXO C

### Instruções para a formatação do artigo

Normas para publicação. *Cadernos de Saúde Pública/Reports in Public Health* (CSP).

#### *Instruções aos autores*

*Cadernos de Saúde Pública/Reports in Public Health* (CSP) publica artigos originais que contribuam ao estudo da saúde pública em geral e disciplinas afins, como epidemiologia, nutrição, parasitologia, ecologia e controle de vetores, saúde ambiental, políticas públicas e planejamento em saúde, ciências sociais aplicadas à saúde, dentre outras.

Serão aceitos trabalhos para as seguintes seções: **(1) Revisão** – revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à saúde pública (máximo de 8.000 palavras); **(2) Artigos** – resultado de pesquisa de natureza empírica, experimental ou conceitual (máximo de 6.000 palavras); **(3) Notas** – nota prévia, relatando resultados parciais ou preliminares de pesquisa (máximo de 1.700 palavras); **(4) Resenhas** – resenha crítica de livro relacionado ao campo temático de CSP, publicado nos últimos dois anos (máximo de 1.200 palavras); **(5) Cartas** – crítica a artigo publicado em fascículo anterior de CSP ou nota curta, relatando observações de campo ou laboratório (máximo de 1.200 palavras); **(6) Debate** – artigo teórico que se faz acompanhar de cartas críticas assinadas por autores de diferentes instituições, convidados pelo Editor, seguidas de resposta do autor do artigo principal (máximo de 6.000 palavras); **(7) Fórum** – seção destinada à publicação de 2 a 3 artigos coordenados entre si, de diferentes autores, e versando sobre tema de interesse atual (máximo de 12.000 palavras no total).

O limite de palavras inclui texto e referências bibliográficas (folha de rosto, resumos e ilustrações serão considerados à parte).

### **Apresentação do texto**

Serão aceitas contribuições em português, espanhol ou inglês. O original deve ser apresentado em espaço duplo e submetidos em 1 via, fonte *Times New Roman*, tamanho 12, com margens de 2,5cm. Deve ser enviado com uma página de rosto, onde constará título completo (no idioma original e em inglês) e título corrido, nome(s) do(s) autor(es) e da(s) respectiva(s) instituição(ões) por extenso, com endereço completo apenas do autor responsável pela correspondência. Todos os artigos deverão ser encaminhados acompanhados de disquete ou CD contendo o arquivo do trabalho e indicação quanto ao programa e à versão utilizada (somente programas compatíveis com Windows). Notas de rodapé não serão aceitas. É imprescindível o envio de carta informando se o artigo está sendo encaminhado pela primeira vez ou sendo reapresentado à nossa secretaria.

No envio da segunda versão do artigo deverá ser encaminhada uma cópia impressa do mesmo, acompanhadas de disquete.

### **Colaboradores**

Deverão ser especificadas, ao final do texto, quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.

### **Ilustrações**

As figuras deverão ser enviadas em impressão de alta qualidade, em preto-e-branco e/ou diferentes tons de cinza e/ou hachuras. Os custos adicionais para publicação de figuras em cores serão de total responsabilidade dos autores.

É necessário o envio dos gráficos, separadamente, em arquivos no formato WMF (Windows Metafile) e no formato do programa em que foram gerados (SPSS, Excel,

Harvard Graphics etc.), acompanhados de seus parâmetros quantitativos, em forma de tabela e com nome de todas as variáveis. Também é necessário o envio de mapas no formato WMF, observando que os custos daqueles em cores serão de responsabilidade dos autores. Os mapas que não forem gerados em meio eletrônico devem ser encaminhados em papel branco (não utilizar papel vegetal). As fotografias serão impressas em preto-e-branco e os originais poderão ser igualmente em preto-e-branco ou coloridos, devendo ser enviados em papel fotográfico no formato 12x18cm.

O número de tabelas e/ou figuras deverá ser mantido ao mínimo (máximo de cinco tabelas e/ou figuras). Os autores deverão arcar com os custos referentes ao material ilustrativo que ultrapasse este limite.

### **Resumos**

Com exceção das contribuições enviadas às seções *Resenha* ou *Cartas*, todos os artigos submetidos em português ou espanhol deverão ter resumo na língua principal e em inglês. Os artigos submetidos em inglês deverão vir acompanhados de resumo em português ou em espanhol, além do *abstract* em inglês. Os resumos não deverão exceder o limite de 180 palavras e deverão ser acompanhados de 3 a 5 palavras-chave.

### **Nomenclatura**

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

## **Pesquisas envolvendo seres humanos**

A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996 e 2000), da World Medical Association (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>), além do atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada. Artigos que apresentem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos deverão conter uma clara afirmação deste cumprimento (tal afirmação deverá constituir o último parágrafo da seção Metodologia do artigo). Após a aceitação do trabalho para publicação, todos os autores deverão assinar um formulário, a ser fornecido pela Secretaria Editorial de CSP, indicando o cumprimento integral de princípios éticos e legislações específicas.

## **Referências**

As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (Ex.: Silva <sup>1</sup>). As referências citadas somente em tabelas e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos *Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos* (<http://www.icmje.org>).

Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

## **Exemplos**

### **Artigos de periódicos**

#### **Artigo padrão**

Até 6 autores:

Barbosa FS, Pinto R, Souza OA. Control of schistosomiasis mansoni in a small north east Brazilian community. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1971; 65:206-13.

Mais de 6 autores:

DeJong RJ, Morgan JA, Paraense WL, Pointier JP, Amarista M, Ayeh-Kumi PF, et al. Evolutionary relationships and biogeography of *Biomphalaria* (Gastropoda: Planorbidae) with implications regarding its role as host of the human bloodfluke, *Schistosoma mansoni*. *Mol Biol Evol* 2001; 18:2225-39.

#### **Instituição como autor**

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 116:41-2.

#### **Sem indicação de autoria**

Cancer in South Africa [Editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84:15.



### **Volume com suplemento**

Deane LM. Simian malaria in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 1992; 87 Suppl 3:1-20.

### **Fascículo com suplemento**

Lebrão ML, Jorge MHPM, Laurenti R. Hospital morbidity by lesions and poisonings. Rev Saúde Pública 1997; 31(4 Suppl):26-37.

### **Parte de um volume**

Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. Ann Clin Biochem 1995; 32(Pt 3):303-6.

### **Parte de um fascículo**

Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in aging patients. N Z Med J 1994; 107(986 Pt 1):377-8.

### **Livros e outras monografias**

#### **Indivíduo como autor**

Barata RB. Malária e seu controle. São Paulo: Editora Hucitec; 1998.

#### **Editor ou organizador como autor**

Duarte LFD, Leal OF, organizadores. Doença, sofrimento, perturbação: perspectivas etnográficas. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 1998.

Denzin NK, Lincoln YS, editors. Handbook of qualitative research. Thousand Oaks: Sage Publications; 1994.

### **Instituição como autor e publicador**

Institute of Medicine. Looking at the future of the Medicaid programme. Washington DC: Institute of Medicine; 1992.

### **Capítulo de livro**

Coelho PMZ. Resistência e suscetibilidade à infecção por *Schistosoma mansoni* em caramujos do gênero *Biomphalaria*. In: Barbosa FS, organizador. Tópicos em malacologia médica. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 1995. p. 208-18.

### **Eventos (anais de conferências)**

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10<sup>th</sup> International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto; Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

### **Trabalho apresentado em evento**

Bengtson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7<sup>th</sup> World Coangress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North Holland; 1992. p. 1561-5.

### **Dissertação e tese**

Escobar AL. Malária no sudoeste da Amazônia: uma meta-análise [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz; 1994.

## **Outros trabalhos publicados**

### **Artigo de jornal**

Novas técnicas de reprodução assistida possibilitam a maternidade após os 40 anos. *Jornal do Brasil* 2004; 31 jan.

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996; 21 jun.

### **Documentos legais**

Decreto no. 1.205. Aprova a estrutura regimental do Ministério do Meio Ambiente e da Amazônia Legal, e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 1995; 2 ago.

### **Material electrónico**

#### **CD-ROM**

La salud como derecho ciudadano [CD-ROM]. Memoria del VI Congreso Latinoamericano de Ciencias Sociales y Salud. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2001.

### **Internet**

Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatísticas da saúde: assistência médico-sanitária. <http://www.ibge.gov.br> (acessado em 05/Fev/2004).

### **Cadernos de Saúde Pública**

Rua Leopoldo Bulhões 1480

Rio de Janeiro RJ 21041-210 Brasil

[cadernos@ensp.fiocruz.br](mailto:cadernos@ensp.fiocruz.br)

© 2007 Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz.

