

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**

Monica Akemi de Souza Kurahayashi dos Reis

**ESPESSAMENTO MÉDIO-INTIMAL DA AORTA SEGUNDO
PESO AO NASCER: ESTUDO TIPO CASO-CONTROLE**

Dissertação de mestrado apresentada à Banca Examinadora no Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Linha de pesquisa: Epidemiologia das doenças não transmissíveis e causas externas da mortalidade

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Isabela de Carlos Back Giuliano

Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Eleonora d'Orsi

Florianópolis

2012

Catálogo na fonte elaborada pela biblioteca da
Universidade Federal de Santa Catarina

Reis, Monica Akemi de Souza Kurahayashi dos
Espessamento médio-intimal da aorta segundo peso ao
nascer: estudo tipo caso-controlle [dissertação] / Monica
Akemi de Souza Kurahayashi dos Reis ; orientador, Isabela
de Carlos Back Giuliano ; co-orientador, Eleonora d'Orsi. -
Florianópolis, SC, 2012.
126 p. ; 21cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-
Graduação em Saúde Coletiva.

Inclui referências

1. Saúde Coletiva. 2. Aterosclerose. 3. Baixo peso ao
nascer. 4. Neonato. 5. Espessamento médio-intimal. I.
Giuliano, Isabela de Carlos Back. II. d'Orsi, Eleonora.
III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de
Pós-Graduação em Saúde Coletiva. IV. Título.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

**“Espessamento médio-intimal da aorta segundo peso ao
nacer: estudo tipo caso controle”**

Monica Akemi de Souza Kurahayashi dos
Reis

ESTA DISSERTAÇÃO FOI JULGADA ADEQUADA PARA A
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE: **MESTRE EM SAÚDE COLETIVA**

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: **Epidemiologia**

Profa. Dra. Karen Glazer de Anselmo Peres
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação
em Saúde Coletiva

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Isabela de Carlos Back Giuliano (Presidente)

Prof. Dr. Bruno Caramelli (Membro Externo)

Profa. Dra. Karen Glazer de Anselmo Peres (Membro Titular)

Prof. Dr. Antonio Fernando Boing (Suplente)

*À minha querida mãe, pelo seu exemplo e
apoio incondicional.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço de forma especial à minha orientadora Professora Dra. Isabela de Carlos Back Giuliano, por todo conhecimento e entusiasmo pela pesquisa compartilhados, pela confiança depositada, paciência, compreensão, disponibilidade irrestrita e competência.

À Professora Dra. Eleonora d'Orsi, pela disponibilidade e por todas as orientações que contribuíram de forma incondicional para concretização deste trabalho.

À Professora Dra. Clarice Bissani, que gentilmente participou da banca de qualificação, por compartilhar seu conhecimento, experiência, respeito e paixão contagiante na área da Neonatologia.

Aos professores do Departamento de Saúde Coletiva da Universidade Federal de Santa Catarina, pelos ensinamentos e reflexões proporcionados durante o curso de Mestrado.

Aos colegas de turma, pela oportunidade de convivência, aprendizado, solidariedade e amizade compartilhadas, em especial as amigas Cecília, Camila, Franciele e Juliana.

Ao interno em Medicina Felipe Fontana Alpert, pela valiosa ajuda no período de treinamento com o ultrassom.

À chefe do Serviço de Neonatologia do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Professora Anelise Steglich Souto, pelo apoio, compreensão e incentivo permanentes.

Ao chefe do Serviço de Neonatologia da Maternidade Carmela Dutra, Dr. Remaclo Fisher Júnior, pela confiança depositada, apoio e disponibilidade.

Pelo incentivo diário e pela ajuda vital e inesquecível na identificação dos casos das Dras. Diana Oliveira Teixeira, Renata Schunck Alfes Marques Tacca e Áurea Gomes Nogueira.

Pelo acolhimento caloroso, confiança, respeito e disponibilidade de toda equipe de enfermagem da Maternidade Carmela Dutra comandada pela enfermeira Odete Back Gomes.

Pelo carinho das funcionárias administrativas Paula Santos e Ana Carolina Ricardo, da Maternidade Carmela Dutra, que vivenciaram o meu dia-a-dia da coleta dos dados e facilitaram o manejo com o aparelho de ultrassom.

À Professora Dra. Karen Glazer Peres pela contribuição valiosa na banca de qualificação que possibilitou o aperfeiçoamento deste trabalho e pela disponibilidade em participar desta banca de Mestrado.

Pela honrosa presença do Professor Dr. Bruno Caramelli, que aceitou o convite de participação nesta banca, dedicando seu tempo e

conhecimento na avaliação deste trabalho.

Ao grupo de pesquisa do Instituto do Coração (São Paulo) por gentilmente conceder o aparelho de ultrassom, sem o qual esse trabalho não poderia ser realizado.

Aos pais e bebês pela confiança e disponibilidade na participação do estudo.

Pelo conforto e palavras de incentivo dos meus amigos Márcio e Letícia Corrêa.

Ao meu marido Marcelo Lemos dos Reis pelo estímulo e apoio permanentes e pelo carinhoso e inesquecível desejo de “boa escola” dos meus queridos filhos, Gustavo e Gabriel, motivo de todo meu esforço. A todos aqueles que contribuíram para a concretização deste trabalho, o meu reconhecido e sincero muito obrigada.

*“Pode-se viver uma vida magnífica quando se pode
trabalhar e amar; trabalhar pelo que se ama e amar
aquilo em que se trabalha.”*

(TOLSTÓI)

REIS, Monica Akemi de Souza Kurahayashi. Espessamento médio-intimal da aorta segundo peso ao nascer: estudo tipo caso-controle. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva – área de concentração em Epidemiologia) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A aterosclerose começa na infância e apresenta uma longa fase pré-clínica antes que os sintomas isquêmicos apareçam. Esse período fornece uma valiosa oportunidade de detecção da doença subclínica e identificação dos indivíduos de alto risco. Vários estudos epidemiológicos mostraram associação entre baixo peso ao nascer e aumento da incidência de doença cardiovascular. Avanços na tecnologia de imagem permitem identificar precocemente as alterações vasculares estruturais e funcionais. **OBJETIVO:** Determinar a associação entre o baixo peso ao nascer e a espessura do complexo médio-intimal da aorta abdominal em recém-nascidos. **MÉTODOS:** Estudo tipo caso-controle, realizado entre setembro de 2011 e março de 2012, nas maternidades públicas de Florianópolis, Santa Catarina. A medida da espessura médio-intimal aórtica foi obtida por meio de exame de ultrassonografia da aorta abdominal de 132 recém-nascidos a termo, sendo 44 com baixo peso (grupo caso) e 88 neonatos com peso adequado para a idade gestacional (grupo controle), pareados ao grupo caso quanto ao sexo. Características demográficas (idade, cor da pele, estado civil), antropométricas (peso, altura), socioeconômicas (escolaridade e renda *per capita*) e condições clínicas maternas (hipertensão arterial, diabetes melito, paridade, tabagismo) constituíram as variáveis controle. Foram conduzidas análises brutas e múltiplas utilizando a regressão logística com o programa estatístico Stata 9. O projeto obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH), da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e do Comitê de Ética da Maternidade Carmela Dutra. **RESULTADOS:** Os resultados deste estudo demonstraram que a chance de apresentar complexo médio-intimal aórtico espessado ajustado pelo peso foi 3,02 vezes maior em recém-nascidos com baixo peso, quando comparado ao grupo controle ($p=0,049$). Essa associação permaneceu significativa mesmo após o ajuste de potenciais fatores de confusão – idade gestacional, tabagismo, anos de estudo e índice de massa corpórea maternos. Gestantes fumantes tiveram chance 5,2 vezes maior de terem recém-nascidos com baixo peso, assim como mães com escolaridade menor que 8 anos de estudo tiveram chance 3,5 vezes maior de gerarem crianças com baixo peso quando comparadas ao grupo controle. **CONCLUSÃO:** O presente

estudo mostrou que os recém-nascidos a termo e com baixo peso ao nascer possuem maior espessamento da camada médio-intimal aórtica média ajustada pelo peso que os neonatos com peso adequado para idade gestacional, reforçando a hipótese de que eventos pré-natais podem ser determinantes para desencadear o processo aterosclerótico. Esse conhecimento reforça a possibilidade da prevenção cardiovascular desde o período neonatal, a fim de um controle mais efetivo da evolução da aterosclerose.

Palavras chaves: aterosclerose, baixo peso ao nascer, neonato, espessura médio-intimal, desenvolvimento humano.

REIS, Monica Akemi de Souza Kurahayashi. Aortic intima-media thickness according to birth weight: A case-control study. Dissertation (Master's Program in Public Health – area of concentration in Epidemiology) – Post-graduation Program in Public Health, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis.

ABSTRACT

BACKGROUND: Atherosclerosis begins in childhood and has a long pre-clinical phase before ischemic symptoms appear. This period provides a valuable opportunity for detection of subclinical disease and identification of high-risk individuals. Several epidemiologic studies have shown an association between low birth weight and an increased incidence of cardiovascular disease. Advances in imaging technology allow early identification of structural and functional vascular changes. **AIM:** Determine the association between low birth weight and intima-media thickness of the abdominal aorta in neonates. **METHODS:** A case-control study was conducted between September 2011 and March 2012 at public maternities in Florianópolis, Santa Catarina. Measurement of the aortic intima-media thickness was obtained by ultrasound examination of the abdominal aorta of 132 term, 44 low birth weight (case group), and 88 appropriate weight for gestational age newborns (control group) matched by gender. Maternal demographic characteristics (age, race, and marital status), anthropometric measures (weight and height), socioeconomic status (literacy and income per capita), and, clinical conditions (hypertension, diabetes mellitus, parity, and tobacco use) were the control variables. Analyses were conducted using crude and multiple logistic regression with the statistical software, Stata 9. The Federal University of Santa Catarina and Carmela Dutra's Maternity Ethical Committee for Research on Human Subjects approved the project. **RESULTS:** Our results showed that the probability of weight-adjusted aortic intima-media thickening was 3.02 times higher in infants with low birth weight when compared to the control group ($p = 0.049$). This association remained significant even after adjustment for potential confounding factors, such as maternal tobacco use, gestational age, maternal literacy, and maternal body mass index. Pregnant women who smoked had a 5.2 times greater probability of having infants with low birth weight, and those with low literacy had a 3.5 times greater probability of delivering children with low birth weight when compared to the control group. **CONCLUSION:** This study demonstrated that full-term, low birth weight newborns have higher weight-adjusted and length-adjusted mean aortic intima-media thickness than appropriate size for gestational age newborns, reinforcing the hypothesis that

prenatal events may be crucial in triggering the atherosclerotic process. This knowledge allows for the implementation of cardiovascular preventive strategies, as early as the neonatal period, to more effectively control the development of atherosclerosis.

Keywords: atherosclerosis, low birth weight, neonate, intima-media thickness, human development.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA	TÍTULO	Página
PARTE I		
Figura 1.	Critério utilizado na seleção das referências	33
Figura 2.	Hipótese da origem fetal das doenças no adulto	37
Figura 3.	Representação esquemática do risco de doença em uma situação de disparidade entre o meio intrauterino e extrauterino	40
Figura 4.	Mecanismo epigenético para a origem fetal das doenças relacionadas à idade	44
Figura 5.	Anatomia da parede arterial	47
Figura 6.	Imagem do ultrassom bidimensional da parede arterial	51
Figura 7.	Organograma do procedimento de recrutamento dos binômios mãe-recém-nascido	62
PARTE II		
Figura 1.	Imagem de ultrassom evidenciando a espessura médio-intimal aórtica de um RN PIG e AIG	80

LISTA DE QUADROS

QUADRO	TÍTULO	Página
Quadro 1.	Estratégia de busca nas bases Medline-Pubmed e LILACS e respectivos resultados encontrados	32

LISTA DE TABELAS

TABELA	TÍTULO	Página
Tabela 1.	Características maternas segundo classificação baseada no peso ao nascer, Florianópolis, SC, 2012	90
Tabela 2.	Características maternas segundo classificação baseada no peso ao nascer, Florianópolis, SC, 2012	91
Tabela 3.	Dados neonatais referentes aos CASOS E CONTROLES, Florianópolis, SC, 2012	92
Tabela 4.	Resultados da espessura médio-intimal média e máxima, espessura médio-intimal média ajustada pelo peso e estatura e diâmetro da aorta entre CASOS E CONTROLES, Florianópolis, SC, 2012	92
Tabela 5.	Tabela 4. Razão de chances bruta e ajustada, IC95% e valor de p para associação entre baixo peso e variáveis relacionadas, Florianópolis, SC, 2012	93

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT: Associação Brasileira de Normas Técnicas
LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
OMS: Organização Mundial de Saúde
UFSC: Universidade Federal de Santa Catarina
HU: Hospital Universitário
MCD: Maternidade Carmela Dutra
CEPSH: Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
DNA: Ácido desoxirribonucleico
RN: recém-nascido
BP: baixo peso
AIG: adequado para idade gestacional
PIG: pequeno para idade gestacional
GIG: grande para idade gestacional
IG: idade gestacional
n: tamanho da amostra
IC: intervalo de confiança
DP: desvio padrão
mm: milímetro
cm: centímetro
kg: quilo
%: percentual
n^o: número

APRESENTAÇÃO AOS LEITORES

A dissertação intitulada “Espessamento médio-intimal aórtico segundo peso ao nascer: estudo tipo caso-controle” insere-se na linha de pesquisa em epidemiologia das doenças não transmissíveis e causas externas da mortalidade do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Santa Catarina. Foi elaborada de acordo com os princípios gerais da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) NBR 14724 / 2011, e está estruturada em três partes.

A Parte I contém a introdução, justificativa de escolha do tema e a questão da pesquisa. Em seguida, apresenta a revisão de literatura que contribuiu para a construção dos objetivos e elaboração dos métodos do presente estudo, todos descritos nessa primeira parte.

Os resultados e a discussão do estudo estão apresentados na Parte II em formato de artigo científico, conforme o regimento do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Santa Catarina. O manuscrito científico produzido foi posteriormente traduzido para a língua inglesa e submetido ao periódico *Qualis A1-Pediatrics*. O comprovante de submissão do manuscrito torna-se requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Na Parte III encontram-se as REFERÊNCIAS, APÊNDICES e ANEXOS do estudo. As referências foram organizadas de acordo com o Estilo Vancouver. O Apêndice A apresenta o modelo utilizado para o consentimento informado livre, esclarecido e revogável. O Apêndice B refere-se ao formulário que abordou as questões clínico-epidemiológicas e socioeconômicas aplicados aos pais dos participantes da pesquisa. No Anexo A encontram-se os perfis suavizados do peso ao nascimento para idade gestacional da Tabela de Alexander e cols.(1) Os Anexos B e C são os comprovantes da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH-USFC) e do Comitê de Ética da Maternidade Carmela Dutra. O Anexo D apresenta as normas do periódico *Pediatrics* para publicação de artigos científicos.

SUMÁRIO

	Página
PARTE I – CONTEXTO E CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO	
1 INTRODUÇÃO.....	27
1.1 Justificativa.....	29
1.2 Questão da pesquisa.....	30
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	31
2.1 Estratégia de busca.....	31
2.2 Caracterização do recém-nascido com baixo peso ao nascer.....	34
2.3 Relação entre peso ao nascer e doença na vida adulta.....	35
2.4 Modelos animais.....	41
2.5 Mecanismos envolvidos no <i>programming</i>	42
2.6 Visão histológica das artérias enfatizando a espessura da camada médio-intimal e aterosclerose..	46
2.7 Uso da ultrassonografia bidimensional.....	49
2.8 Estudos que associam peso ao nascer com condição vascular desfavorável.....	52
2.9 Espessura médio-intimal aórtica e peso ao nascimento.....	54
2.10 Relação entre tabagismo e espessura médio-intimal aórtica.....	56
3 OBJETIVOS.....	57
3.1 Objetivo geral.....	57
3.2 Objetivos específicos.....	57
4 MÉTODOS.....	59
4.1 Definição dos casos e controles.....	59
4.2 Cálculo da amostra.....	60
4.3 Procedimento.....	60
4.3.1 Informações coletadas.....	62
4.3.2 Variáveis analisadas.....	66
4.4 Análise estatística.....	69
4.5 Questões éticas.....	69
5. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	71
PARTE II – ARTIGO CIENTÍFICO	
ARTIGO CIENTÍFICO.....	73
PARTE III – REFERÊNCIAS, APÊNDICES E ANEXOS	

REFERÊNCIAS.....	94
Apêndice A – Termo de consentimento livre, esclarecido, revogável.....	104
Apêndice B – Formulário de pesquisa.....	106
Anexo A – Tabela de Alexander e cols.....	107
Anexo B – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH / UFSC).....	108
Anexo C – Aprovação do Comitê de Ética da Maternidade Carmela Dutra.....	109
Anexo D – Normas de publicação do periódico <i>Pediatrics</i>	111

PARTE I – CONTEXTO E CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO

1 INTRODUÇÃO

As doenças não transmissíveis são as principais causas de morte no mundo. O relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS) do ano de 2010 contabilizou 36 milhões (63%) das mortes globais devido às doenças não transmissíveis, principalmente doenças cardiovasculares, diabetes melito, câncer e doenças respiratórias crônicas. Com o aumento da incidência das doenças e com o envelhecimento da população global, estima-se que as mortes por doenças não transmissíveis continuarão aumentando. As principais causas de morte por doenças não transmissíveis no ano de 2010 foram as doenças cardiovasculares (17 milhões de mortes ou 48% das mortes do grupo); câncer (7,6 milhões); doenças respiratórias (4,2 milhões) e diabetes melito (1,4 milhões). Afetam, sobretudo, a população de baixa e de média renda, alcançando proporções epidêmicas. Estima-se que no ano de 2030 ocorrerão 23,6 milhões de mortes por doenças cardiovasculares, principalmente por doença isquêmica cardíaca e acidente vascular cerebral.(2)

Essa epidemia tem um impacto negativo importante no desenvolvimento humano, social e econômico. Reduz a produtividade, contribui para a manutenção da pobreza e gera encargos para o sistema de saúde. Possui custos econômico e humano muito elevado tanto para países desenvolvidos como em desenvolvimento, podendo chegar a desestabilizar a economia dos países de baixa renda. Grande percentagem das doenças não transmissíveis pode ser adiada ou prevenida por meio da redução dos fatores de risco.(2,3)

O conceito da origem do desenvolvimento das doenças é amparado na suposição de que fatores ambientais que agem precocemente na vida podem promover efeitos importantes na vulnerabilidade às doenças na vida adulta. Diversos estudos clínicos e experimentais mostraram ligação entre condições na vida precoce e estado de saúde na vida adulta.(4-6)

Barker introduziu a hipótese da origem fetal das doenças na vida adulta, propondo que as ocorrências de doença coronariana, diabetes melito tipo 2, acidente vascular cerebral e hipertensão arterial sistêmica eram influenciadas por fatores adversos do meio intrauterino como má-nutrição fetal, níveis maternos elevados de lipídeos no sangue, inflamação e aumento do estresse oxidativo.(7) Defendia que esses fatores podiam induzir alterações permanentes na vascularização, elevando o risco de doença coronariana em um período posterior na vida

do indivíduo.(8) Em relação às doenças cardiovasculares, em especial à aterosclerose, sabe-se que seu processo começa na infância e desenvolve-se de forma silenciosa por algumas décadas até o surgimento das complicações clínicas cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral.(9-11) Estudos recentes demonstraram que o espessamento da camada íntima arterial é a manifestação morfológica mais precoce da aterosclerose.(12)

Crianças que nascem com peso menor que 2.500 gramas são classificadas como de baixo peso.(13) Vários estudos epidemiológicos mostraram associação entre baixo peso ao nascer e aumento da incidência de doença cardiovascular.(5, 6, 14-17) O risco maior para doença crônica cardiovascular é evidenciado nos adultos que nasceram pequenos e evoluíram com sobrepeso na infância ou na maioridade.(11,18)

Os recém-nascidos com baixo peso ao nascer possuem a parede da aorta espessada, reforçando a possibilidade de que eventos pré-natais podem estar associados com alterações estruturais da parede dos vasos.(19-21)

Estudos de necropsias demonstraram que a lesão aterosclerótica tem seu início na aorta abdominal.(22) A melhoria na precisão e na acurácia dos métodos diagnósticos por imagem permitiu identificar, de forma precoce, alterações vasculares de forma não invasiva.(23) Estes métodos não invasivos agora disponíveis para investigação da aterosclerose incluem a ultrassonografia para medir a espessura da camada médio-intimal arterial, a tomografia computadorizada para medir o grau de calcificação da artéria carótida e a imagem de ressonância magnética de alta resolução, que avalia o tamanho e composição de placas ateroscleróticas.(24) A ultrassonografia representa uma ferramenta útil para detectar e monitorar as alterações da espessura da camada médio-intimal arterial em humanos. O baixo custo e a natureza não invasiva desse exame o torna recomendável para o diagnóstico pré-clínico e acompanhamento da aterosclerose.(25) Entretanto, poucos estudos demonstraram aumento da espessura do complexo médio-intimal aórtico em recém-nascidos de baixo peso ao nascer por meio de ultrassonografia.(19,20,26)

1.1 JUSTIFICATIVA

Os fatores de risco para as doenças não transmissíveis são prevalentes na sociedade contemporânea e incluem tabagismo, sedentarismo, obesidade, hipercolesterolemia, deficiências nutricionais, hipertensão arterial sistêmica e alcoolismo. Para conter a epidemia destas doenças tornam-se necessários investimentos na área da prevenção e tratamento. As ações de prevenção e controle das doenças não transmissíveis requerem apoio e colaboração do governo, da sociedade civil e do setor privado.(2)

Do ponto de vista de Saúde Coletiva, existe a necessidade de identificar os mecanismos causais para tentar modificar a exposição gestacional que está relacionada com a doença na fase adulta. O reconhecimento do espessamento aumentado do complexo médio-intimal aórtico como fator de risco para doença cardiovascular é desejável. Esse reconhecimento pode não só identificar individualmente pessoas com maior risco para eventos cardiovasculares, como também embasar a implementação de ações precoces de prevenção, como o combate às causas do baixo peso, por meio de controle de fatores nutricionais, comportamentais e ambientais.

As influências ambientais durante o desenvolvimento fetal podem afetar o fenótipo da prole, por meio de efeitos epigenéticos. Esses efeitos podem ser reversíveis, valorizando o potencial da intervenção precoce. Apesar da relação entre peso ao nascimento e risco cardiovascular existir, poucos estudos determinam associação entre este fato e o aumento da espessura médio-intimal da aorta em recém-nascidos de baixo peso. Diante desse panorama, os resultados desta pesquisa contribuirão para enfatizar o conhecimento sobre a origem fetal da aterosclerose, expandindo o campo da prevenção para os períodos pré-natal e pós-natal precoce.

O presente estudo pretendeu testar a associação entre o baixo peso ao nascer e a espessura do complexo médio-intimal da aorta nos recém-nascidos, com controle dos fatores de confusão (idade gestacional do recém-nascido, tabagismo, anos de estudo e índice de massa corpóreo maternos), objetivando testar a hipótese de predisposição ao risco cardiovascular futuro em indivíduos que nasceram com restrição de crescimento intrauterino.

1.2 QUESTÃO DA PESQUISA

Esta pesquisa investigou os recém-nascidos a termo, comparando os que nasciam com baixo peso e com peso adequado para idade gestacional, nascidos nas duas maternidades públicas de Florianópolis, Maternidade Carmela Dutra e Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, da Universidade Federal de Santa Catarina, buscando responder e discutir a seguinte questão:

- “Existe associação entre baixo peso ao nascer e a espessura do complexo médio-intimal da aorta abdominal dos recém-nascidos?”
- “Se existe, qual é o tipo de associação entre essas duas variáveis?”

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Para realização desta revisão de literatura acerca dos estudos sobre a relação da doença cardiovascular e peso ao nascimento, foi conduzida uma busca nas bases de dados Medline-Pubmed e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) utilizando as seguintes combinações dos termos: “*atherosclerosis*”, “*tunica intima*”, “*tunica media*”, “*infant, newborn*”, “*infant, low birth weight*”, “*ultrasonography*”, “*thickness*” e “*fetal origins of chronic disease*”. A busca foi realizada em duas etapas: a primeira no mês de agosto de 2010, para confecção do projeto para qualificação, e a segunda em dezembro de 2011, objetivando acrescentar novas atualizações.

O levantamento de dados iniciou pela base de dados Medline-Pubmed. Não foram estabelecidos limites de tempo ou de idioma. Os termos descritivos “*atherosclerosis*”, “*tunica intima*”, “*tunica media*”, “*infant, newborn*”, “*infant, low birth weight*”, “*ultrasonography*” foram inseridos a partir da base de dados do MeSH terms. Os termos “*thickness*” e “*fetal origins of chronic disease*” foram incluídos com a finalidade de refinamento e enriquecimento da pesquisa (Quadro 1).

A estratégia de seleção de artigos consistiu em identificá-los primeiramente pelos títulos e resumos de interesse. Dos resumos selecionados, procedeu-se a busca por meio da leitura dos textos completos. As citações de interesse encontradas nos artigos selecionados foram adicionadas.

Na base de dados LILACS, mesmo utilizando termos mais genéricos e na língua inglesa, não foram evidenciados artigos que fossem relevantes para esta dissertação.

Quadro 1. Estratégia de busca nas bases Medline-Pubmed e LILACS e respectivos resultados encontrados

Base de dados	#	Histórico da busca	Resultados
MEDLINE- PUBMED	1	"tunica intima"[MeSH Terms] AND "tunica media"[MeSH Terms] AND "infant, newborn"[MeSH Terms] "ultrasonography"[MeSH Terms]	2
	2	"tunica intima"[MeSH Terms] OR ("tunica"[All Fields] AND "intima"[All Fields]) OR "tunica intima"[All Fields] OR "intima"[All Fields] AND media[All Fields] AND thickness[All Fields] AND ("ultrasonography"[Subheading] OR "ultrasonography"[All Fields] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonography"[MeSH Terms] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonics"[MeSH Terms] OR "ultrasonics"[All Fields]) AND ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "neonate"[All Fields])	23
	3	"tunica intima"[MeSH Terms] OR ("tunica"[All Fields] AND "intima"[All Fields]) OR "tunica intima"[All Fields] OR "intima"[All Fields] AND media[All Fields] AND thickness[All Fields] AND ("infant, low birth weight"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "low"[All Fields] AND "birth"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "low birth weight infant"[All Fields] OR ("low"[All Fields] AND "birth"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "low birth weight"[All Fields])	22
	4	("fetus"[MeSH Terms] OR "fetus"[All Fields] OR "fetal"[All Fields] AND ("Origins"[Journal] OR "origins"[All Fields]) AND ("chronic disease"[MeSH Terms] OR ("chronic"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "chronic disease"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "chronic diseases"[All Fields]) AND English[lang]	93
	5	"atherosclerosis"[MeSH Terms] OR "atherosclerosis"[All Fields] AND ("infant, low birth weight"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "low"[All Fields] AND "birth"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "low birth weight infant"[All Fields] OR ("low"[All Fields] AND "birth"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "low birth weight"[All Fields]) AND English[lang]	83
			SUBTOTAL
LILACS	1	intima media thickness	37
	2	atherosclerosis and low birth weight	2
	3	fetal origins of adult disease	1
	4	intima media thickness and low birth weight	0
	5	intima media thickness ultrasound	9
			SUBTOTAL

Dos 223 artigos encontrados na base de dados Medline-Pubmed, 23 foram excluídos por duplicidade, 150 foram excluídos após leitura do título ou resumo e 14 foram excluídos após leitura do texto completo. A exclusão ocorreu porque esses artigos enfocavam aspectos que se distanciavam do objeto desta atual pesquisa ou porque apresentavam problemas metodológicos. Aos 36 artigos restantes foram adicionadas 51 citações de interesse relacionadas a esses artigos, totalizando em 87 o número de referências utilizadas para a confecção do tópico Revisão de Literatura (Figura 1).

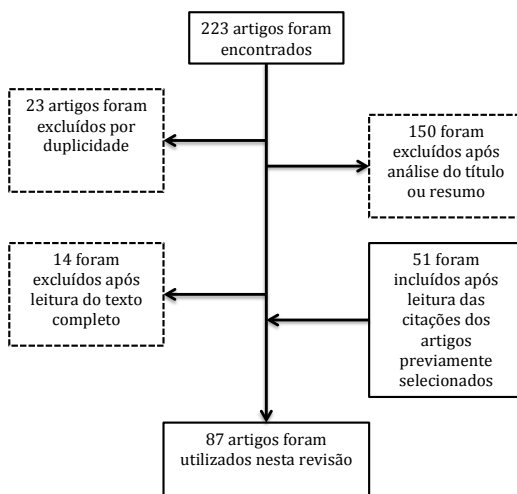


Figura 1. Critério utilizado na seleção das referências

Para revisão dos aspectos epidemiológicos das doenças não transmissíveis, foi utilizada a publicação da Organização Mundial de Saúde, ano 2011, Global status report on noncommunicable diseases 2010.(2) E, visando melhor compreensão da parede da artéria e da fisiopatologia da espessura camada médio-intimal foi necessária a leitura dos livros Histologia Básica(27) e Intima-media thickness and Atherosclerosis: Predicting the risk?.(28) Para maior abrangência do tema Baixo Peso ao Nascer, foi realizada a leitura do capítulo referente a esse assunto no livro Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant.(13)

2.2 CARACTERIZAÇÃO DO RECÉM-NASCIDO COM BAIXO PESO AO NASCER

O peso ao nascer é uma medida do crescimento fetal e seus determinantes incluem: potencial de crescimento genético, duração da gestação, tamanho da mãe e a linha de suprimento para o bebê. Essa linha de suprimento depende de fatores maternos como estado nutricional e metabólico, perfusão útero-placentária e função placentária.(29) Dois grandes processos são soberanos: duração da gestação e taxa de crescimento intrauterino. Portanto o baixo peso ao nascer pode ser resultado de um período de gestação mais curto, da restrição do crescimento intrauterino, ou da combinação de ambos.(30)

Os principais fatores de risco associados com baixo peso são: baixa renda, baixo peso materno em relação à estatura, baixo peso materno ao nascimento, baixa estatura materna, nascimento prévio de um bebê com baixo peso, nutrição materna deficiente antes e durante a gestação, idade materna menor que 16 e acima de 35 anos, anomalias uterinas e cervicais, gestação múltipla, hipertensão materna ou doença hipertensiva específica da gestação, doença crônica materna, infecção intrauterina, insuficiência placentária, trabalho físico exaustivo durante a gestação, altitudes elevadas, uso de bebidas alcoólicas e drogas ilícitas, tabagismo e intervalo curto entre as gestações.(13)

O termo baixo peso ao nascer refere-se a bebês nascidos com peso abaixo de 2.500 g e inclui crianças prematuras (nascidas com menos que 37 semanas de idade gestacional), crianças nascidas a termo (com 37 semanas a 41 semanas e 6 dias de idade gestacional) e pós-termo (com idade gestacional de 42 semanas ou mais). Os recém-nascidos Pequenos para Idade Gestacional (PIG) são aqueles com peso ao nascimento inferior ao 10^o percentil para uma determinada idade gestacional. A restrição de crescimento intrauterino se refere ao fenômeno que ocorre em uma criança que não alcançou seu potencial genético pré-determinado devido a um insulto patológico.(31) Esse insulto reflete adaptação ao meio intrauterino desfavorável resultante de fluxo sanguíneo placentário alterado, da nutrição materna insuficiente ou da exposição materna a toxinas. A baixa taxa de crescimento fetal pode resultar em alterações permanentes no metabolismo, crescimento e desenvolvimento.(4,32)

As desordens de crescimento fetais podem ter início precoce ou tardio durante a gestação. Se precoce, resultam em restrição de crescimento do tipo simétrico (peso, comprimento e perímetro cefálico afetados de forma equivalente). São causas de crescimento restrito do

tipo simétrico: desordens genéticas, infecção viral congênita e alguns erros inatos do metabolismo. A restrição de crescimento de instalação tardia gera crianças que inicialmente crescem de forma adequada até que a taxa de crescimento excede a capacidade de provisão de substrato, geralmente no terceiro trimestre. As crianças nascem com pouco ganho de peso e com leve diminuição do comprimento e perímetro cefálico. Esta condição está relacionada com uma função uteroplacentária comprometida (pré-eclâmpsia, hipertensão arterial sistêmica crônica e diabetes melito com comprometimento vascular). As características físicas de um bebê com crescimento restrito do tipo assimétrico incluem pouco tecido subcutâneo, pele com aspecto seco e descamativo, dedos alongados, mãos e pés compridos, face com aparência envelhecida, fontanela anterior larga, cordão umbilical geralmente fino e uma cabeça relativamente grande em relação ao tronco, pois o crescimento cerebral é priorizado às custas do crescimento do tronco. São bebês inquietos, hiperexcitáveis e hipertônicos. A taxa de mortalidade é 10 a 20 vezes maior nos bebês com restrição de crescimento intrauterino, quando comparados a bebês a termo e adequados para a idade gestacional.(31,33)

2.3 RELAÇÃO ENTRE PESO AO NASCER E DOENÇA NA VIDA ADULTA

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a doença cardiovascular é causada por distúrbios no coração e vasos sanguíneos, e inclui a doença isquêmica do coração (infarto do miocárdio), doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral), pressão arterial elevada (hipertensão arterial), doença arterial periférica, cardiopatia reumática, cardiopatia congênita e insuficiência cardíaca.(34) Tradicionalmente, a doença isquêmica do coração tem sido considerada uma doença degenerativa relacionada à idade, influenciada pela predisposição genética e fortemente associada a fatores comportamentais, como tabagismo e pouca atividade física. Contudo, crescentes evidências sugerem que meio intrauterino desfavorável está implicado na propensão ao desenvolvimento de doença metabólica no adulto, e em especial no desenvolvimento da doença cardíaca isquêmica.(4,35,36)

Barker e cols.,(17) ao introduzirem o conceito da origem fetal das doenças, relataram que as alterações da nutrição fetal e do estado endócrino resultavam em adaptações que causavam mudanças permanentes na estrutura, fisiologia e metabolismo, predispondo os indivíduos às doenças cardiovasculares, endócrinas e metabólicas na

vida adulta. O desenvolvimento embrionário e fetal é muito sensível às influências que perturbam o ambiente materno. Um ambiente adverso perturba o processo de proliferação e diferenciação celular, levando a alterações nas vias normais de desenvolvimento dos órgãos e tecidos. Existe uma grande variedade de situações adversas que possuem a capacidade de prejudicar o processo de desenvolvimento que incluem: fatores nutricionais, estresse fisiológico e psicológico, e desequilíbrio da sinalização endócrina entre mãe e feto. A resposta adaptativa ao insulto resulta em alterações da função e da estrutura tecidual, consideradas irreversíveis. Esse quadro irá ser notado no decorrer da vida e possui a capacidade de modular a função fisiológica e determinar a suscetibilidade a doenças. A todo esse processo denomina-se *programming*.

As características das respostas “programadas” irão depender da natureza do estímulo ou insulto, como também do tempo de exposição.(37) Na prática, o feto ao se confrontar com a adversidade da desnutrição, sofre remodelação, alterando a estrutura e função de vários órgãos com objetivo de sobrevivência e preservação do desenvolvimento neurológico. Essas adaptações preparam o feto para a vida extrauterina, porém, ao longo do tempo, essa vantagem evolutiva da “plasticidade” é perdida, ficando dificultada a resposta aos desafios patológicos e do ambiente. O *programming* não se limita apenas ao ambiente uterino, mas se estende até a infância, onde diferentes órgãos e sistemas continuam se adaptando às várias situações (Figura 2).(32)

As consequências de nascer pequeno para a idade gestacional ocorrem tanto no período neonatal quanto na vida adulta.(38) As crianças nascidas pequenas para a idade gestacional estão sob risco aumentado para desenvolver síndrome metabólica e complicações cardiovasculares no futuro. Portanto, para avaliar a desnutrição intrauterina, o peso de nascimento deve ser analisado de acordo com a idade gestacional.(39)

Apesar das controvérsias sobre alguns aspectos da hipótese da origem fetal das doenças crônicas, existem muitas evidências epidemiológicas que associam a doença cardíaca isquêmica com crescimento fetal desfavorável, sendo algumas descritas abaixo.(35,36)

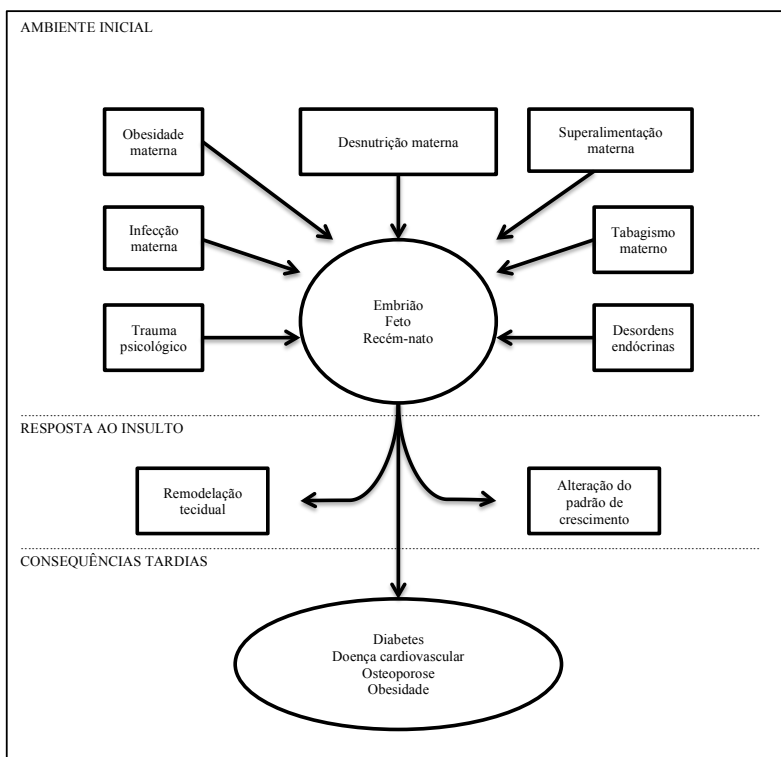


Figura 2. Hipótese da origem fetal das doenças no adulto. Estímulos ambientais adversos promovem respostas adaptativas do feto que garantem a sobrevivência com o custo de aumentar o risco para doenças na vida adulta (adaptado de Langley-Evans & McMullen).(37)

Barker e cols.(17) observaram que as mortes por doença cardíaca isquêmica estavam relacionadas ao local de nascimento. Propuseram que fatores pré-natais ou pós-natais precoces poderiam ser fatores de risco para doença cardíaca isquêmica. Essa hipótese foi testada por Barker e cols., quando analisaram os registros de morte de 5.654 homens nascidos entre 1911-1930 em Hertfordshire, Inglaterra. Neste estudo, os homens com os menores pesos ao nascimento tiveram mais altas taxas de mortalidade por doença cardíaca isquêmica. As relações entre peso ao nascimento, crescimento na infância e doença tardia permaneceram independentes dos fatores de confusão (como tabagismo,

nível socioeconômico, dieta, exercício físico e história familiar). Como consequência desses achados, Barker propôs o conceito da origem fetal das doenças coronarianas onde, em resposta à subnutrição, o feto reagiria com uma série de adaptações metabólicas e fisiológicas. Essas adaptações persistiriam durante o período pós-natal, predispondo o indivíduo à doença coronariana no futuro.(32)

Leon e cols.,(5) por meio de um estudo de coorte baseado em registros obstétricos e de seguimento, avaliaram 14.611 bebês nascidos na Suécia - entre os anos de 1915 e 1929 e acompanhados até o final de 1995 - quanto à mortalidade por doença isquêmica cardíaca. Relataram que a doença cardiovascular mostrava uma associação inversa com o peso ao nascer de homens e mulheres. Nos homens, um aumento de 1.000 g no peso de nascimento estava associado com uma redução proporcional de 0,77 (IC_{95%} 0,67-0,90) na taxa de doença isquêmica cardíaca. Concluíram que havia uma forte associação entre tamanho ao nascimento e mortalidade por doença cardíaca isquêmica independente do fator socioeconômico.

Estudo longitudinal realizado em Helsinki (Finlândia) por Eriksson e cols.(6) incluindo 4.630 homens nascidos entre os anos de 1934 e 1944, avaliou todas as internações hospitalares e mortes ocorridas entre os anos de 1971 e 1997. Os pesquisadores demonstraram que a razão de risco para doença coronariana diminuía com o aumento do peso ao nascer, tanto em bebês prematuros quanto a termo. Mostraram que houve diminuição da razão de risco com o aumento de peso, comprimento e índice de massa corpórea com um ano de idade. Concluíram que baixo ganho de peso na lactância predizia doença coronariana, independente do tamanho ao nascimento. Ainda neste estudo, os meninos que tiveram baixo índice ponderal ao nascimento, apresentaram um risco ainda maior para doença coronariana se sua massa corpórea aumentasse rapidamente durante a infância. A interação entre índice ponderal ao nascimento e ganho de peso acelerado foi estatisticamente significativa.

Análises retrospectivas de bebês nascidos durante a fome holandesa entre 1944 e 1945, mostraram associação entre doença cardíaca isquêmica e deficiência nutricional na gestação. Neste período, a ingestão nutricional diária de uma gestante era de 400 a 1.000 Calorias. O tempo em que ocorreu a restrição alimentar (início, meio ou final da gestação) estava relacionado a diferentes pesos de nascimento e doenças subsequentes na vida adulta. Fetos submetidos à restrição alimentar no meio ou final da gestação eram mais leves e apresentaram maior intolerância à glicose. Por outro lado, aqueles expostos à restrição

nutricional no início da gestação, demonstraram maior alteração do perfil lipídico aterogênico e maior índice de massa corpórea. Portanto, apesar do peso ao nascer servir como um marco para prever doença no adulto, eram as condições uterinas que definiam a trajetória da aquisição de doença subsequente. (32,35)

Stanner e cols.,(40) em 1997, analisaram 169 indivíduos expostos à restrição nutricional intrauterino, 192 indivíduos que nasceram um pouco antes do “Cerco de Leningrado” (atual São Petersburgo) e 188 indivíduos que nasceram no mesmo período, porém fora do cerco. O “Cerco de Leningrado”, que ocorreu entre setembro de 1941 e janeiro de 1944, impediu a chegada de suprimentos à cidade por 872 dias. A média diária da ração entregue à população era de 300 Calorias, totalmente desprovida de proteína. Apesar dos resultados nesta população não terem demonstrado associação entre doença cardiovascular e ingestão nutricional materna, mostraram que a disfunção endotelial, obesidade e hipertensão arterial sistêmica eram mais comuns nos indivíduos expostos ao cerco no período intrauterino. Os resultados negativos deste estudo poderiam estar relacionados a viés de seleção, a viés de memória (dados sobre peso ao nascimento pouco confiáveis) e a possibilidade do efeito da privação proteica ser mais proeminente se associado à dieta com alto teor de carboidrato. Outra interpretação recai no fato de ser necessário um período maior de desnutrição - ultrapassando gerações - para que ficasse evidente a relação entre restrição do crescimento e doença na vida adulta.(32,40)

Baseado na hipótese do fenótipo poupador, a subnutrição fetal causa adaptações no desenvolvimento que compensam a situação de escassez de nutrientes na vida precoce, porém podem causar desequilíbrio na vida pós-natal.(36)

Em outras palavras, o estresse imposto pela desnutrição no meio intrauterino combinou bem com a escassez nutricional fora do útero, oferecendo proteção de doença futura na vida adulta nos indivíduos de Leningrado. Em contraste, na fome holandesa, houve o crescimento compensatório acelerado nos afetados durante a lactância, conhecido como *catch up*. O meio ambiente intrauterino não foi “compatível” com o meio extrauterino e, os fetos holandeses foram penalizados com um risco maior de doença na vida adulta (Figura 3).(32,36)

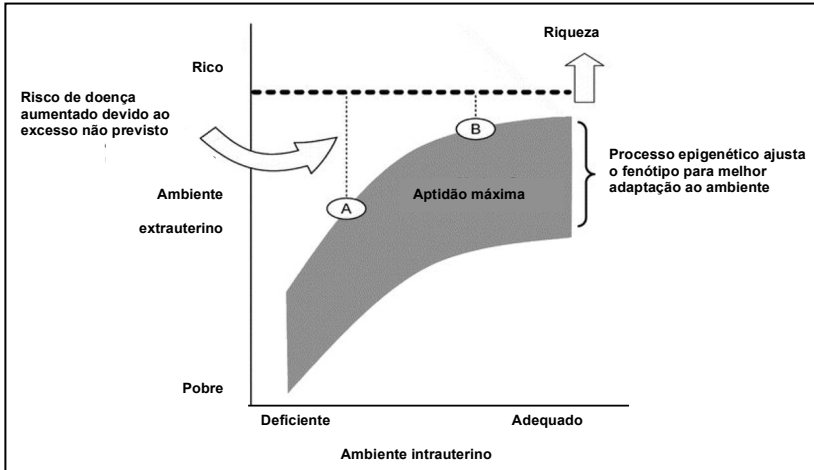


Figura 3. Representação esquemática do risco de doença em situação de disparidade entre os meios intrauterino e extrauterino. Durante o período de desenvolvimento “plástico”, o processo epigenético altera a expressão gênica do feto, produzindo fenótipo capaz de se adaptar melhor às condições impostas. Grande disparidade entre o ambiente intrauterino e extrauterino resulta em maior risco de doença (A versus B) (adaptado de Gluckman e cols).(41)

O grau de desequilíbrio pode ser potencializado tanto pelas condições ambientais do desenvolvimento deficientes como pelos excessos cometidos na vida pós-natal.(41,42)

Mzayek e cols. avaliaram a relação entre peso ao nascer e fatores de risco cardiovasculares, por meio de informações retrospectivas de 1.155 participantes provenientes de duas coortes do estudo Bogalusa. Os indivíduos com menor peso ao nascimento apresentaram maiores níveis de pressão arterial sistólica, triglicerídeos e LDL-colesterol, além de maior resistência periférica à insulina. Os resultados mostraram haver relação entre baixo peso ao nascimento e alta prevalência de fatores de risco cardiovasculares.(43)

Huxley e cols., em 2007,(44) após metanálise, demonstraram que o risco relativo para doença coronariana foi 0,84 para cada 1 kg de aumento do peso de nascimento. Foi postulado que a nutrição pobre durante o desenvolvimento fetal causava alterações permanentes na estrutura e função de determinados órgãos e tecidos, sendo o padrão de anormalidades funcionais e metabólicas observados na vida adulta dependentes do tempo e tipo da deficiência.(36)

2.4 MODELOS ANIMAIS

Os modelos animais são capazes de testar uma hipótese específica - superando limitações de um estudo epidemiológico - ao permitir o controle dos fatores de confusão, medições invasivas e a possibilidade de observação com maior critério do aparecimento dos fenômenos ao longo da vida, assim como nas gerações subsequentes. São capazes de demonstrar a plausibilidade biológica da associação entre exposições na vida inicial e fatores de risco metabólicos na vida adulta. Esses modelos contribuíram muito neste campo de pesquisa, evidenciando a relação causal entre exposição no início da vida e fatores de risco para doença metabólica mais tarde.(37)

A privação alimentar global moderada em ratas gera restrição de crescimento nos filhotes, e está relacionada com hipertensão nos seus descendentes na idade adulta; portanto, a dieta materna poderia programar o feto para desenvolver hipertensão arterial sistêmica.(45) Resultados parecidos foram observados na prole das ratas alimentadas durante a gestação com dieta rica em gordura, sugerindo que a quantidade de gordura na dieta materna durante a gestação estava relacionada com uma rápida progressão das lesões ateroscleróticas na prole.(46) Uma alimentação pobre em proteína fornecida a ratas prenhas origina uma prole com hipertensão arterial sistêmica quando esta alcança a vida adulta. A magnitude desse efeito foi maior quando o insulto foi aplicado no final da gestação, ressaltando a importância do momento da restrição.(47)

Contudo, Christian e Stewart ressaltaram ser necessária uma melhor compreensão de como a deficiência de micronutrientes na gestante pode definir o cenário da saúde da prole em longo prazo.(48)

Além da dieta, outros hábitos podem estar associados com a aceleração da aterosclerose. A exposição fetal a poluentes ambientais, como a fumaça de cigarro pode afetar a predisposição à doença cardiovascular.(49) Os efeitos da exposição à nicotina durante a gestação e lactação no crescimento fetal e na espessura médio-intimal aórtica em ratos demonstrou que esta exposição resultava em menor ganho de peso na gestação, menor peso ao nascer (sendo este efeito dose-dependente) e maior espessura médio-intimal aórtica média.(50)

2.5 MECANISMOS ENVOLVIDOS NO *PROGRAMMING*

Ainda são desconhecidos os mecanismos fisiopatológicos da associação entre peso ao nascer e aterosclerose, devido a problemas éticos e práticos de se manipular a dieta materna, pela introdução de fatores de confusão - como tabagismo e estilo de vida - e pelo fato do diagnóstico ser caro e invasivo. Os mecanismos fisiopatológicos da relação entre baixo peso ao nascer e doença coronariana são multifatoriais e heterogêneos para diferentes indivíduos, reforçando a impressão de que esses mecanismos são altamente complexos.(35)

A associação entre crescimento anormal e doença coronariana pode se originar em dois fenômenos associados ao desenvolvimento: plasticidade fenotípica e crescimento compensatório. Entende-se por plasticidade fenotípica o fenômeno pelo qual um único genótipo origina uma variedade de estados fisiológicos e morfológicos, em resposta a diferentes condições ambientais durante o desenvolvimento. As influências do meio ajustam o organismo para o ambiente a ser enfrentado, buscando vencer a seleção natural.(36,51) Essa é a essência do *programming*, um período crítico – período intrauterino - quando o sistema é moldável e sensível ao meio, seguido da perda da plasticidade e aquisição de uma capacidade funcional fixa.(52)

Essa interação gene e ambiente é amplamente descrita. Sua existência é demonstrada por numerosas experiências, nas quais a menor alteração na dieta de animais gestantes - que não necessariamente implica em mudança de peso ao nascimento - pode produzir mudanças duradouras na fisiologia e no metabolismo, incluindo alterações na pressão arterial, na relação entre glicose e insulina, e no metabolismo lipídico. (53)

Epigenética é referida como alterações hereditárias na transcrição gênica que resultam em variação fenotípica, causada por mecanismos que ocorrem sem alteração da sequência do DNA.(4,32,36) Cada célula do organismo possui uma estrutura norteadora do desenvolvimento quase idêntica, conhecida como sequência de DNA. Esta estrutura de DNA, regulada epigeneticamente, passa a ser utilizada de diferentes formas, dependendo dos requisitos funcionais e estruturais da célula.(36) Um dos mecanismos responsáveis envolve a modificação da cromatina (complexo DNA e proteína que forma a estrutura fundamental de um cromossoma). As mudanças em nível da cromatina são conhecidas coletivamente como perfil ou código epigenético. O perfil epigenético da cromatina regula a transcrição de genes por afetar as interações do

DNA com a maquinaria de transcrição e com parte da regulação. Além das funções de ativação e inativação de genes, esse perfil gera o meio de transcrição do gene de modulação, que ajusta o nível de expressão de genes que já estavam transcritos. Isto provoca modificações sutis no fenótipo e fornece a plasticidade necessária para o genótipo fetal enfrentar o meio intrauterino adverso.(4,54)

Assim, o processo epigenético estabelece um modelo biológico capaz de explicar como as influências do meio podem afetar a variação fenotípica de uma ou várias gerações, incluindo a suscetibilidade a doenças não transmissíveis. Esse processo poderia ocorrer desde antes da concepção até a vida pós-natal precoce, podendo afetar as funções endócrinas e neuroendócrinas, o desenvolvimento dos tecidos muscular e gorduroso, e o controle metabólico. A resultante fenotípica, com consequências em longo prazo, foi derivada da interação de influências genéticas, do meio e do desenvolvimento. O estado epigenético pode ser reversível, valorizando o potencial da intervenção precoce.(3)

Thompson e cols.(36) relataram que nos indivíduos com restrição de crescimento intrauterino, a maior susceptibilidade à doença crônica, o envolvimento de múltiplos sistemas orgânicos e a desregulação epigenética são análogos ao declínio normal da resistência à doença que ocorre com envelhecimento. A indução de alterações epigenéticas no útero aceleram o aparecimento das doenças relacionadas com a idade (Figura 4).

A restrição de crescimento intrauterino afeta os sistemas orgânicos tanto por meio da interrupção precoce do processo de desenvolvimento - especialmente os processos que envolvem apoptose - como pela produção de mudanças duradouras em fatores regulatórios-chaves. Ambos os fenômenos resultam da alteração na expressão gênica, que ocorre em resposta à restrição de crescimento intrauterino. Esse mecanismo corrobora a observação de que muitas alterações na expressão gênica observados no período neonatal persistem na vida adulta. Essas alterações duradouras da expressão gênica levaram os pesquisadores a deduzir que a epigenética seria o mecanismo implicado na origem do desenvolvimento das doenças.(4,36)

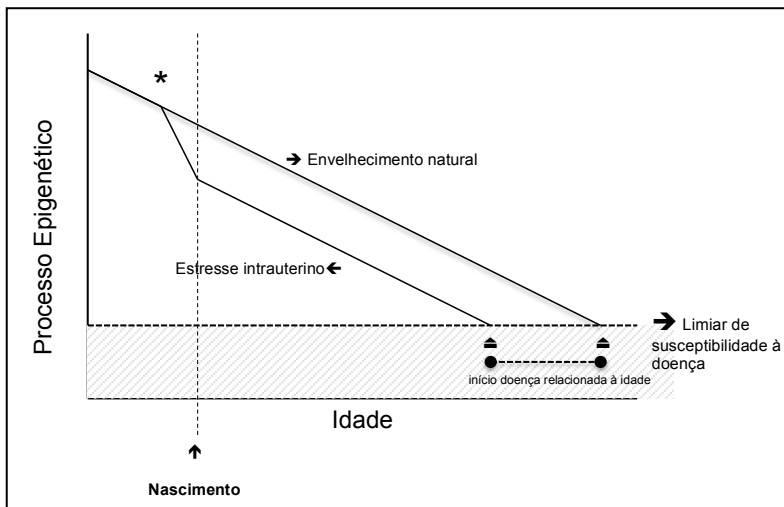


Figura 4. Mecanismo epigenético para a origem fetal das doenças relacionadas à idade. A progressão global do mecanismo epigenético com o envelhecimento natural é mostrada. As consequências do estresse intrauterino (asterisco) no desencadeamento da adaptação epigenética - que acelera a progressão para doença relacionada à idade - são comparados com o processo natural de indivíduos não expostos (adaptação de Thompson & Einstein).(36)

O crescimento rápido de lactentes que nasceram pequenos para a idade gestacional (*catch up*) também podem influenciar no risco futuro de doença, e possui consequências positivas e negativas. Crianças que não apresentaram o *catch up* tendem a ser adultos com baixa estatura e com maiores problemas cognitivos. As crianças que desenvolvem o *catch up* possuem maior risco para obesidade e comorbidades associadas.(13) Quando o crescimento inicial é constrangido por fatores nutricionais existe uma forte tendência à reversão deste déficit quando o estado nutricional é estabelecido, ocorrendo o estágio acelerado de crescimento compensatório.(55) Esse crescimento acelerado está associado à adiposidade visceral. A tendência da criança nascida com baixo peso de estocar gordura - particularmente na região abdominal - está relacionada ao aumento de ácidos graxos livres, que estimulam a produção de colesterol e glicose, levando à diminuição da sensibilidade periférica à insulina.(37,56) Essa tendência inicialmente protege o fetos e recém-nascidos com baixo peso ao promover este estoque de gordura. Com o passar do tempo, esse padrão de metabolismo serve de substrato

para o desenvolvimento de doença programada no adulto. A criança garante a sua sobrevivência e crescimento às custas da sua longevidade.(32,52,57)

Portanto o risco de desordem na vida adulta, particularmente a síndrome metabólica, sofre influência das exposições ocorridas no período pré-natal e durante a lactância.(31) Singhal(11), em 2009, descreveu que baixo peso ao nascer, associado a ganho de peso acelerado na lactância e infância, estava associado com maior risco de obesidade e doença cardiovascular na vida adulta; ressaltou também que a obesidade materna representava igualmente aumento no risco de obesidade na infância e na vida adulta do concepto.

Diversos estudos relacionam baixo peso ao nascer e crescimento pós-natal acelerado com o desenvolvimento de doença na vida adulta. Estudos em homens e mulheres nascidos na Finlândia na primeira metade do século XX mostraram maior risco para diabetes melito tipo II naqueles que nasceram pequenos, mas ganharam peso rapidamente durante a infância.(55) Crianças nascidas pequenas para idade gestacional e que ganham peso rapidamente no período pós-natal apresentaram maior percentagem de gordura corpórea, de adiposidade central, de valores elevados de triglicéridos séricos e diminuídos de HDL-colesterol, de baixa sensibilidade periférica à insulina; este perfil metabólico pode predispor os indivíduos, quando adultos, à doença cardiovascular e diabetes melito tipo II.(58) Achados da coorte de Helsinki, com 13.345 indivíduos, mostraram que as crianças com maior risco para doença cardiovascular foram aquelas que aumentaram o seu índice de massa corpórea mais rapidamente após a idade de 2 anos de vida. A doença cardiovascular estava mais relacionada com a velocidade do ganho de peso na infância do que o tamanho corporal em qualquer idade em particular.(59)

A subnutrição intrauterina está associada, de forma consistente, com alteração da reatividade vascular. Se esta disfunção ocorrer nas artérias coronárias, pode explicar o aumento da incidência de doença cardíaca isquêmica em adultos nascidos com baixo peso. A restrição do crescimento intrauterino pode levar à redução do número total de cardiomiócitos ao nascimento, gerando pouca reserva miocárdica e favorecendo o aparecimento da insuficiência cardíaca.(35)

Os distúrbios metabólicos que ocorrem na vida adulta dos indivíduos que nascem com restrição de crescimento intrauterino envolvem o tecido adiposo, fígado, células β renais e o sistema vascular. Alteração no metabolismo lipídico no tecido adiposo e fígado contribuem para dislipidemia, esteatose hepática e obesidade. Aumento

da produção hepática de glicose, disfunção das células- β pancreáticas e comprometimento na utilização periférica de glicose contribuem para o desequilíbrio da homeostase da glicose, favorecendo a instalação do diabetes melito tipo II. Alterações na estrutura e função do rim, bem como da vasculatura contribuem para a hipertensão e outras comorbidades cardiovasculares.(4)

Após duas décadas de estudos neste campo, a hipótese da origem do desenvolvimento da saúde e da doença continua controversa.(60) Os estudos sobre a relação entre antropometria ao nascer e doença cinquenta anos após o nascimento são facilmente passíveis de serem criticados, com base nas perdas de informações que poderiam ser potenciais fatores de confusão. Por exemplo, classe econômica está relacionada com baixo peso ao nascer e doença cardiovascular, mas não costuma estar adequadamente ajustada na modelagem estatística.(37)

Contudo, em 2011, Calkins e Devaskar(32) relataram que os efeitos de teoria da origem fetal das doenças no adulto ultrapassavam gerações. Assim, a promoção de gestações saudáveis objetivando maximizar o potencial de cada criança e sua trajetória de crescimento é amplamente desejável, principalmente quando são consideradas as implicações clínicas e socioeconômicas do *programming*.

2.6 VISÃO HISTOLÓGICA DAS ARTÉRIAS ENFATIZANDO A ESPESSURA DA CAMADA MÉDIO-INTIMAL E ATEROSCLEROSE

A parede da artéria é composta por três camadas. A camada mais externa, conhecida como túnica externa ou adventícia, é composta de tecido conjuntivo. A camada intermediária, túnica média, é composta de células musculares lisas e tecido elástico. A camada mais interna, que está em contato direto com o fluxo sanguíneo, é a túnica íntima ou endotélio, composta principalmente de células endoteliais. A cavidade interna do vaso na qual o sangue flui é chamada de lúmen. As paredes das artérias, ao contrário das paredes das veias, possuem alguma resistência, fazendo com que, mesmo quando não contiverem sangue, elas mantenham a sua forma tubular, permitindo que não sofram colapamento (Figura 5).(27)

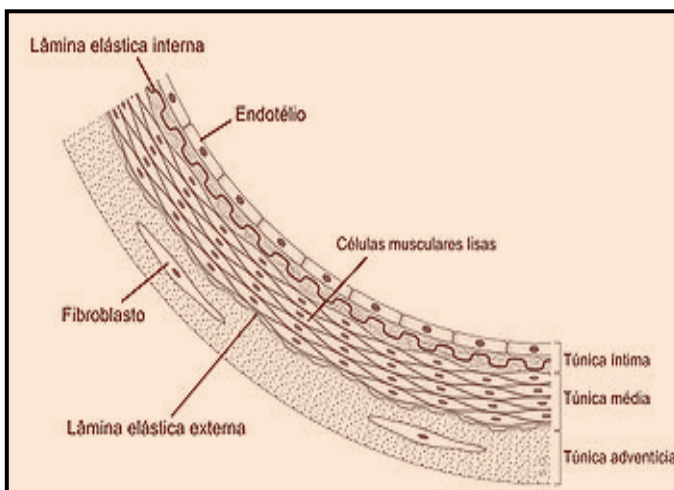


Figura 5. Anatomia da parede arterial(27)

A camada que recobre a superfície interna de todos os vasos sanguíneos constitui a interface entre o fluxo sanguíneo e os tecidos adjacentes. Além de exercer uma barreira física, o endotélio mantém os vasos abertos e livres de coágulos por meio da liberação de fatores vasoativos, controla a permeabilidade e regula o crescimento vascular. Ainda, sob determinadas circunstâncias, está ativamente envolvido nas respostas imunológicas, processos inflamatórios, hemostasia e coagulação. A disfunção endotelial é considerada o evento fisiopatológico mais precoce na formação do ateroma.(61)

As artérias humanas normalmente possuem diferentes espessuras da camada íntima. Essas diferenças estão presentes em todos os indivíduos desde o nascimento, e são resultados das variações fisiológicas das forças de cisalhamento e tensão ao longo do comprimento da artéria. Os segmentos espessados são chamados de espessamento intimal adaptativo. Esse espessamento - que é focal e excêntrico - ocorre preferencialmente nas bifurcações das artérias ou próximo a elas. Contudo, pode também ser encontrado em partes não relacionadas a ramos de vasos, sendo mais extenso e menos espesso, podendo ser chamado de espessamento difuso intimal. O espessamento difuso é autolimitado e não obstrui o fluxo sanguíneo em qualquer idade.(28)

As lesões adaptativas da íntima são geralmente confundidas com lesões ateroscleróticas avançadas, pois são lesões com contorno, extensão e localização idênticos. A coincidência da localização do espessamento adaptativo e das lesões ateroscleróticas avançadas é explicada pelas forças mecânicas dos fluidos nesses sítios. A tensão de cisalhamento que explica o espessamento adaptativo pode ser responsável pelo acúmulo de lipídeos nesses locais, quando as lipoproteínas aterogênicas estão em altas concentrações no plasma. A mínima presença de lipídeos dentro ou entre algumas células do espessamento adaptativo tem reforçado a crença de que este espessamento representa aterosclerose. Contudo, forças mecânicas podem causar espessamento com ou sem a presença de fatores de risco para aterosclerose, enquanto que as alterações ateroscleróticas somente são observadas quando os fatores de risco estão presentes.(28)

O aumento da espessura médio-intimal é considerado o sinal mais precoce da formação do ateroma. As lesões ateroscleróticas iniciam-se no momento em que ocorre acúmulo lipídico imperceptível na íntima em vários locais do sistema arterial. Essas lesões estão presentes na vida precoce; porém, em muitas pessoas elas não progridem. A presença de fatores de risco para aterosclerose provoca um maior acúmulo lipídico nos locais previamente suscetíveis. Nos adultos, esse acúmulo pode ser suficiente para desorganizar as estruturas celulares e a matriz da íntima, deformando o contorno dos locais arteriais afetados. Como consequência, o aumento da reatividade nas células do músculo liso e da matriz intracelular acelera o espessamento da parede e o estreitamento do lúmen.(28)

Os neonatos com peso menor possuem artérias com tamanhos menores. Considerando que tamanho do vaso não aumenta de forma proporcional ao crescimento corpóreo, o estreitamento arterial persistente pode ter implicações tardias no risco para acidente vascular cerebral e doença cardíaca isquêmica. Em contraste com a rarefação microvascular, uma área reduzida da árvore vascular irá diminuir o volume de fluxo sanguíneo. Com o avanço da idade, ocorre a perda lenta e natural do espaço intraluminal. Se as dimensões arteriais estiverem comprometidas desde o início do processo, o ponto crítico onde o fluxo sanguíneo se torna insuficiente para evitar isquemia ocorre mais precocemente que o esperado. O estreitamento arterial - comprometendo a aorta e as artérias carótidas - foi visto em indivíduos nascidos prematuros e nos que nasceram a termo, mas pequenos para idade gestacional.(62). A restrição de crescimento intrauterino, refletida como baixo peso ao nascer no recém-nascido a termo, está associada à

disfunção endotelial que se prolonga até a fase adulta. Em adultos, o peso do efeito do baixo peso no endotélio vascular tem mostrado ser de ordem semelhante à magnitude induzida pela nicotina.(63)

2.7 USO DA ULTRASSONOGRAFIA BIDIMENSIONAL

O exame da parede da artéria por métodos invasivos e não invasivos pode ser útil para detectar e acessar a morfologia da aterosclerose e suas complicações em relação aos achados clínicos. A partir dessa avaliação, torna-se possível demonstrar:

- Aterosclerose focal e espessamento da íntima não-aterosclerótico, sem diminuição do lúmen e/ou irregularidades no contorno;
- Alterações na extensão do envolvimento aterosclerótico e seu grau de invasão no lúmen;
- Irregularidades superficiais do lúmen e heterogeneidade da composição da placa.(28)

O aumento uniforme da espessura do complexo médio-intimal, geralmente interpretado como representante principal do aumento da íntima, parece corresponder à formação precoce da placa. A associação desses achados a fatores de risco clínicos e terapias desenvolvidas para modificar a aterogênese permitem a vigilância da lesão aterosclerótica inicial, com consequente mudança do curso da doença. Portanto, avaliar este marcador permite:

- Relacionar fatores de risco clínicos para aterogênese com a detecção precoce ou inicial da formação da placa;
- Monitorar o risco de progressão e regressão da placa;
- Identificar características que precedem as complicações e os sintomas da placa, particularmente o desenvolvimento de episódios de isquemia aguda.(28)

A partir do momento em que a parede arterial e as alterações provocadas pelas lesões ateroscleróticas comprometem os tecidos vivos locais, são evidentes as respostas adaptativas. Essas reações resultam em manifestações morfológicas que devem ser levadas em consideração quando os estudos de imagem são interpretados. Esses reajustes aparecem como reestruturação do tamanho da parede do vaso, composição e configuração. Alteração do fluxo resulta em ajustes no diâmetro que tendem a restaurar a tensão de cisalhamento da parede aos seus valores basais. Alterações no diâmetro e pressão resultam em

mudança na tensão de cisalhamento mural, produzindo alterações na composição e espessura da parede.(28)

Durante o desenvolvimento precoce, a proliferação das células musculares lisas tende a corresponder ao aumento do diâmetro e ao aumento do volume da parede, enquanto o acúmulo da matriz corresponde principalmente à tensão de cisalhamento. Após o crescimento, tanto a média quanto a íntima podem participar dessas reações. Na presença de um baixo fluxo, a espessura da camada íntima estreita o lúmen para aumentar a tensão de cisalhamento da parede. Na presença da aterosclerose, as respostas moduladoras são dependentes do processo da doença, porém a regulação de forças físicas persiste. Essas interações caracterizam a estratificação, organização, estabilidade e aumento compensatório das artérias com placas ateroscleróticas. As respostas variam com a localização e geometria do vaso, como também as diferenças individuais da reatividade tecidual.(28)

A tecnologia da imagem da ultrassonografia bidimensional com alta resolução avalia a parede das artérias de forma não invasiva, permitindo acompanhar a espessura da parede arterial em cada estágio da aterosclerose. O espessamento da parede arterial pode ser medido da infância até a velhice, em doentes e em controles saudáveis.(64)

Pignoli e cols.,(25) em 1986, avaliaram amostras de artérias aórticas e carótidas comuns *in vitro* e *in vivo*, com objetivo de determinar a viabilidade da medida direta da espessura da parede arterial pelo ultrassom bidimensional. Foi encontrado um padrão característico de imagem bidimensional composto de duas linhas hiperecogênicas paralelas separadas por um espaço hipoecóico. A medida da distância entre a borda da primeira linha ecogênica da parede distal (interface lúmen-íntima) e a borda da segunda linha ecogênica (interface média-adventícia) indicava a espessura do complexo médio-intimal (Figura 6). Essa medida obteve forte relação com a espessura encontrada nos exames macro e microscópicos das amostras. Os pesquisadores concluíram que a imagem bidimensional representava uma ferramenta útil para detectar e monitorar alterações da espessura do complexo médio-intimal.

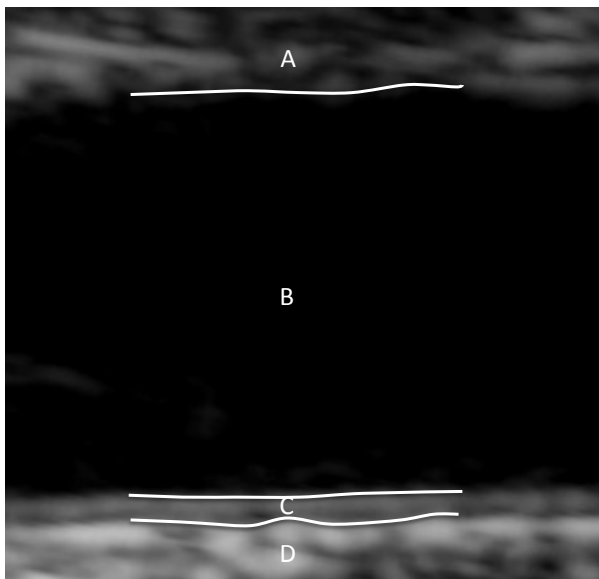


Figura 6. Imagem do ultrassom bidimensional (padrão de dupla linha) da parede arterial. Linha A: parede anterior do vaso; B: lúmen; C: complexo médio-intimal e D: adventícia (Imagem da amostra).

A coorte prospectiva de Rotterdam que acompanhou 7.983 indivíduos com 55 anos ou mais, moradores do subúrbio de Ommoord, Rotterdam (Holanda) realizou exames de ultrassom nas artérias carótidas dos indivíduos selecionados e os resultados mostraram haver relação diretamente proporcional entre a espessura do complexo médio-intimal e idade, sexo masculino, índice de massa corpórea, pressão arterial sistólica, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito e história prévia de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Este estudo forneceu evidências que deram suporte para a utilização das medidas da espessura do complexo médio-intimal como desfecho em estudos observacionais e de intervenção, em alternativa aos desfechos duros, como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e ou morte por aterotrombose.(64)

2.8 ESTUDOS QUE ASSOCIAM PESO AO NASCER COM CONDIÇÃO VASCULAR DESFAVORÁVEL

Diversos estudos mostraram associação entre baixo peso ao nascimento e aterosclerose. Estudos de ultrassom de artérias carótidas de indivíduos com idade média de 70 anos mostrou que a prevalência e a severidade da aterosclerose carotídea foram maiores nos indivíduos com menor peso ao nascer.(65) Exames de ultrassom em jovens com idade entre 16 e 19 anos mostrou que aqueles nascidos com restrição de crescimento intrauterino apresentavam diminuição significativa do diâmetro da aorta abdominal e da artéria poplítea no final da diástole, mostrando que a restrição do crescimento intrauterino comprometia o crescimento vascular, podendo prejudicar a saúde cardiovascular futura.(66) No estudo de coorte conhecido como ARYA (*Atherosclerosis Risk in Young Adults*), a análise da espessura da camada médio-intimal carotídea de 750 indivíduos com idade entre 27 e 30 anos sugeriram que o baixo peso ao nascer estava associado com o aumento da espessura da camada médio-intimal apenas quando a restrição do crescimento intrauterino era severa (tercil inferior da medida do comprimento ao nascer) e era acompanhado de um crescimento pós-natal exagerado.(67) Esse mesmo exame realizado em adultos entre 18 a 27 anos, nascidos com muito baixo peso (menores que 1.500 g), comparados com aqueles que nasceram a termo e com peso adequado para idade gestacional, revelou que os indivíduos nascidos com muito baixo peso apresentavam maior espessura da camada médio-intimal carotídea em relação ao seu lúmen e que o valor absoluto da espessura médio-intimal usado como variável contínua mostrou ser similar entre os grupos.(68) O ultrassom da artéria carótida em crianças com média de idade de 5 anos indicou aumento significativo da espessura médio-intimal carotídea nas que nasceram com restrição de crescimento intrauterino.(69)

Salonen e cols.(70) não encontraram diferença estatisticamente significante da espessura médio-intimal carotídea entre o grupo de adultos jovens nascidos pequenos e aqueles nascidos adequados para idade gestacional. Entretanto, os indivíduos nascidos pequenos para idade gestacional tiveram perfil lipídico mais desfavorável que os seus controles aos 20 anos de idade, independente da composição corpórea, atividade física ou grau de exposição ao fumo, álcool ou contraceptivos hormonais. Neste mesmo estudo, o fumo, a pressão arterial diastólica e o baixo comprimento ao nascer mostraram associação com aumento da espessura médio-intimal carotídea. Em estudo semelhante, Skilton e

cols.(71) mostraram que os adultos nascidos com baixo peso apresentaram maiores níveis de triglicerídeos, proteína C reativa, LDL-colesterol, pressão arterial sistólica, espessamento médio-intimal carotídeo e maior comprometimento da dilatação braquial mediada por fluxo, concluindo que a restrição de crescimento fetal estava associada a comprometimento da função endotelial e aterosclerose pré-clínica nos adultos jovens.

Em 2001, Leeson e col.(63) relataram a existência da relação entre peso ao nascer e dilatação arterial mediada por fluxo e dependente do endotélio em crianças na primeira década da vida - portanto, antes da aquisição dos fatores de risco clássicos - reforçando o conceito de que os fatores pré-natais teriam efeito direto na árvore vascular, corroborando sua relevância na aterogênese. Concluíram que o baixo peso ao nascer estava associado à disfunção endotelial em adultos jovens, mesmo nos indivíduos com baixa ocorrência de fatores de risco para doença cardiovascular, podendo ser relevante na patogênese da aterosclerose. Cheung e cols.(72) mostraram que crianças nascidas prematuras e pequenas para idade gestacional apresentavam maior pressão sistólica e rigidez arterial, confirmando a hipótese que dentre as crianças prematuras, somente aquelas com restrição de crescimento intrauterino possuem aumento da rigidez e da pressão arterial.

As lesões iniciais da aterogênese, que são o espessamento intimal e as estrias gordurosas, tem sido encontradas nas artérias de lactentes e crianças. Essas lesões estão presentes nas aortas e nas artérias coronarianas de muitos fetos e recém-nascidos, e ocorrem numa distribuição similar àquelas lesões avançadas em adultos, sugerindo que a aterogênese se inicia no período pré-natal.(31)

Pesonen e cols.,(12) ao analisarem as artérias coronárias de neonatos que evoluíram para óbito com menos de 30 dias de vida, relataram que a espessura da camada íntima apresentava associação positiva com a idade gestacional, peso ao nascer, comprimento e circunferência cefálica. O somatório da espessura das camadas média e íntima também mostrou associação positiva significativa com o peso ao nascer. Concluíram que a restrição de crescimento intrauterino não estava associada com aumento da espessura intimal coronariana em bebês pequenos para idade gestacional.

Contudo, a primeira lesão aterosclerótica começa a se desenvolver na aorta abdominal.(22) Portanto a medida da espessura da camada médio-intimal aórtica aparenta ser um melhor indicador de aterosclerose pré-clínica em neonatos de alto risco do que a espessura da camada médio-intimal carotídea.

2.9 ESPESSURA MÉDIO-INTIMAL AÓRTICA E PESO AO NASCIMENTO

Alterações ateromatosas podem ocorrer precocemente na forma de espessamento da parede do vaso e comprometimento da função vasodilatadora do endotélio.(64) O espessamento do complexo médio-intimal é provavelmente uma das primeiras alterações detectáveis na aterosclerose. McGill e cols.,(22) ao estudarem a distribuição topográfica da aterosclerose, mostraram que a primeira lesão aterosclerótica era observada na aorta abdominal. Atualmente é possível mensurar de forma acurada e não invasiva o espessamento da camada médio-intimal aórtica utilizando-se o ultrassom. Devido à possibilidade de visualizar a aorta abdominal e determinar com acurácia a espessura da parede arterial, a medida da espessura da camada médio-intimal aórtica passou a ser um índice melhor de avaliação de aterosclerose pré-clínica em neonatos de alto risco do que o complexo médio-intimal carotídeo.(23) Este fato foi comprovado por meio de análise histoquímica de cortes histológicos da porção distal da aorta abdominal em fetos que confirmou a correspondência entre a espessura médio-intimal aórtica observada durante a gestação pela ultrassonografia e o espessamento da camada íntima.(73)

Com objetivo de determinar os valores da espessura da camada médio-intimal aórtica nas diferentes idades gestacionais, Koklu e cols.(74) examinaram 240 recém-nascidos divididos em 4 grupos: grupo I (nascidos com idade gestacional entre 25 e 28 semanas), grupo II (nascidos com idade gestacional entre 29 e 32 semanas), grupo III (nascidos com idade gestacional entre 33 e 37 semanas) e grupo IV (nascidos com idade gestacional entre 38 e 42 semanas). As médias das espessuras da camada médio-intimal mostraram aumento significativo de acordo com a idade gestacional ao nascimento ($p < 0,001$). Relataram que a espessura médio-intimal aórtica abdominal era uma medida reprodutível em neonatos e um instrumento útil para estudos epidemiológicos.

Até o presente momento, seis estudos avaliaram a associação entre baixo peso e espessura da camada médio-intimal aórtica. Destes, três estudos fizeram esta análise por meio de ultrassonografia em neonatos.

Skilton e cols.(19) mediram a espessura da parede da aorta por meio de ultrassonografia em 25 recém-nascidos com restrição de crescimento uterino e compararam com 25 recém-nascidos com peso adequado ao nascimento. Neste estudo, a espessura médio-intimal

aórtica média não mostrou diferença significativa entre os dois grupos; contudo, a espessura da camada médio-intimal aórtica máxima foi significativamente maior nos bebês com restrição de crescimento intrauterino do que nos bebês com peso normal ao nascer, e a diferença entre os grupos ficou mais pronunciada após os valores serem ajustados pelo peso. Concluíram que a espessura da parede aórtica, considerada como um marcador precoce da aterosclerose em crianças, estava aumentada nos recém-nascidos com restrição de crescimento intrauterino quando comparados a recém-nascidos com peso adequado, sugerindo que eventos pré-natais poderiam predispor a risco cardiovascular na vida adulta.

Koklu e cols.(20) mediram o espessamento da parede aórtica por meio de ultrassonografia e dosaram o perfil lipídico em 40 recém-nascidos com restrição de crescimento intrauterino e 40 com peso adequado para idade gestacional. Os resultados mostraram que a espessura médio-intimal aórtica média e máxima foram significativamente maior no grupo com restrição de crescimento intrauterino. Essa diferença ficava mais evidente após ajuste dessas medidas pelo peso ao nascimento. Em outro estudo, Koklu e cols.(26) mediram a espessura da camada médio-intimal e dosaram os níveis de IGF-I, IGFBP-3 e leptina em 40 neonatos a termo com restrição de crescimento intrauterino e compararam com 40 controles. O IGF-I e o IGFBP-3 são polipeptídeos circulantes que mediam o crescimento longitudinal induzido pelo hormônio do crescimento (GH). Os recém-nascidos de baixo peso possuem maiores tônus simpático e concentração de lipídeos. Essas características associadas ao baixo IGF-I contribuiriam para o espessamento do vaso arterial. A leptina é um dos hormônios responsáveis pela regulação neuroendócrina da gordura corporal. Os resultados mostraram associação negativa significativa da espessura médio-intimal aórtica com peso ao nascimento, comprimento, circunferência cefálica, índice de massa corpórea, IGF-I sérico e leptina. Mostrou também associação positiva da espessura médio-intimal aórtica com a idade gestacional e o diâmetro luminal aórtico no grupo controle. Concluíram que os neonatos com restrição do crescimento intrauterino possuíam maior espessura médio-intimal aórtica com menores níveis séricos de IGF-I.

Dos três estudos de ultrassonografia que avaliaram a espessura médio-intimal aórtica fora do período neonatal comparando nascidos com restrição de crescimento intrauterino e com peso adequado para idade gestacional, dois demonstraram associação inversa entre espessura médio-intimal aórtica e peso ao nascimento, sugerindo que o aumento

da espessura da parede arterial provavelmente já estava presente nos fetos com restrição de crescimento intrauterino.(75,76) Já o estudo de Trevisanuto e cols.,(77) realizado em crianças entre 3 a 5 anos de idade, não mostrou diferença estatística da pressão arterial, espessura médio-intimal aórtica e carotídea nas crianças nascidas com peso adequado e pequenas para a idade gestacional. Como limitação deste estudo salienta-se a inclusão de crianças prematuras e número reduzido de sujeitos da amostra.

2.10 RELAÇÃO ENTRE TABAGISMO E ESPESSURA MÉDIO-INTIMAL AÓRTICA

Com o objetivo de investigar a relação entre tabagismo e espessura médio-intimal aórtica, Gunes e cols.(78) mediram, por meio de ultrassom, a espessura da camada médio-intimal em 56 neonatos a termo, sendo metade filhos de mães tabagistas. Neste estudo, os neonatos expostos à nicotina no período fetal apresentaram menor peso ao nascimento e tiveram maior espessura da camada médio-intimal aórtica.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Comparar a espessura do complexo médio-intimal da aorta abdominal, segundo o peso ao nascer.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Analisar a relação entre peso ao nascer e espessura do complexo médio-intimal da aorta abdominal, controlando para os seguintes potenciais fatores de confusão:

- Idade gestacional;
- Tabagismo;
- Anos de estudo materno;
- Índice de massa corpórea materna.

4 MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, analítico, do tipo caso-controle, nas dependências do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina e da Maternidade Carmela Dutra (Secretaria Estadual de Saúde de Santa Catarina). As duas maternidades são referência regional, tanto para partos de baixo quanto de alto risco. A coleta de dados ocorreu entre os meses de setembro de 2011 e março de 2012. O termo de consentimento informado livre, esclarecido e revogável foi obtido de cada responsável pelo recém-nascido incluído no estudo (Apêndice A). O projeto obteve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Universidade Federal de Santa Catarina, nº 2185/12 e do Comitê de Ética da Maternidade Carmela Dutra (Anexos B e C).

4.1 DEFINIÇÃO DE CASOS E CONTROLES

Grupo denominado caso: foram definidos como “casos” os recém-nascidos a termo (37 a 41 semanas e 6 dias de idade gestacional), pequenos para idade gestacional e com baixo peso ao nascer (peso de nascimento abaixo de 2.500 g), de gestação única, de mães que procuraram os serviços da maternidade do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina ou da Maternidade Carmela Dutra. Para a classificação do peso ao nascer segundo a idade gestacional foi utilizada a Classificação de Alexander e cols. (Anexo A).(1) São classificados como recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG) aqueles que nasceram com peso abaixo do 10^o percentil nesta curva. A seleção dos recém-nascidos a termo, PIG e baixo peso reforçou a possibilidade da criança ter nascido com restrição de crescimento intrauterino, pois excluiu a possibilidade de prematuridade como causa de baixo peso ao nascer.

Grupo denominado controle: foram denominados “controles” os recém-nascidos a termo, de gestação única, com peso de nascimento adequado para idade gestacional, nascidos em sequência ao caso, do mesmo sexo deste. Foram considerados recém-nascidos com peso adequado para a idade gestacional (AIG) aqueles com peso entre o 10^o e 90^o percentil da curva de Alexander e cols. (Anexo A).(1)

Os critérios de inclusão e exclusão para casos e controles foram:

- Critérios de inclusão: recém-nascido a termo (37 semanas até 41 semanas e 6 dias de idade gestacional), de gravidez única, com as características do grupo ao qual foi incluído.

- Critérios de exclusão: recém-nascidos de gravidez gemelar; história de corioamnionite (inflamação aguda das membranas placentárias causada por ascensão de bactérias do trato genital, decorrente de ruptura de membrana);(79) recém-nascidos prematuros ou pós-termos (menores 37 semanas de idade gestacional ou com 42 semanas ou mais de idade gestacional, respectivamente); recém-nascidos grandes para idade gestacional (GIG) – acima do percentil 90 da tabela de Alexander e cols. (Anexo A);(1) asfixia perinatal (escore de Apgar menor ou igual a 6 no 5º minuto);(80) portadores de anomalias congênitas; infecção congênita e endocrinopatias.

4.2 CÁLCULO DA AMOSTRA

A amostra foi calculada por meio do programa de domínio público EPI INFO[®] 3.5.3 (Atlanta, Geórgia, EUA), disponibilizado pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). Devido à escassez de dados disponíveis na literatura sobre os valores de referência da espessura da camada médio-intimal aórtica em recém-nascidos, foi necessário utilizar os valores da espessura máxima descritos por Skilton e cols.(19) em recém-nascidos a termo, adequados para idade gestacional e em bebês com restrição de crescimento intrauterino. Esses valores foram classificados em quartis. Considerou-se como clinicamente significante o valor do último quartil dos bebês adequados para a idade gestacional. Foi estimada uma frequência de espessura da camada médio-intimal aórtica aumentada no grupo controle de 25% e no grupo caso de 54,16%. Assumindo um erro tipo alfa de 5%, um erro tipo beta de 20% e uma relação de 2 controles para cada 1 caso, obteve-se uma amostra de 36 casos e 72 controles. Considerando os fatores de confusão e o risco de recusas, houve um acréscimo de 20% resultando em um grupo denominado **CASO** de 44 indivíduos e um grupo **CONTROLE** de 88 indivíduos, com uma razão de chance estimada em 3,54.

4.3 PROCEDIMENTO

As equipes médicas e de enfermagem do alojamento conjunto das duas maternidades foram informadas sobre o presente estudo e solicitadas a comunicarem sobre a ocorrência de nascimento de recém-nascidos a termo e com baixo peso ao nascer. Esta comunicação foi realizada por meio de ligações telefônicas diárias para as equipes médicas do alojamento conjunto. Quando o contato telefônico não foi

possível, foi realizada busca ativa dos casos por meio de visitas, por parte da pesquisadora, nas duas maternidades. Identificado o caso, os controles foram os dois bebês a termo nascidos em sequência ao caso que possuíam peso adequado para idade gestacional (AIG) e com o mesmo sexo do caso.

Nos binômios mãe-filho que preencheram os critérios de inclusão e exclusão, a pesquisadora informava à puérpera sobre o estudo e convidava o binômio mãe-filho a participar da pesquisa. Nos binômios selecionados, após a assinatura do consentimento livre, esclarecido e revogável (Apêndice A), o bebê, na companhia do responsável, era encaminhado para ambiente calmo, com pouca luminosidade e climatizado para a realização do exame ultrassonográfico. Para conforto do recém-nascido, foi utilizada a unidade de calor radiante como leito e o gel para ultrassom era levemente aquecido. A criança era parcialmente despida, buscando a exposição do hemi-abdome esquerdo, local alvo para localização da imagem da aorta abdominal na porção mais distal, entre as artérias renais e a bifurcação das artérias ilíacas. Este exame foi realizado durante o período de internação no alojamento conjunto, normalmente nas primeiras 48 horas de vida, respeitando o tempo de internação normal do binômio mãe-bebê. Todos os exames foram realizados pela pesquisadora, que recebeu treinamento e calibração prévios necessários. Cada abordagem teve a duração média de 45 minutos. Após a realização do exame, foi aplicado formulário estruturado (Apêndice B) para identificação dos dados da análise. Nesta etapa, também foram confirmados, com a família, os dados obtidos previamente no prontuário e no cartão de pré-natal. No formulário constavam os dados maternos, dados do parto, dados do recém-nascido, assim como campo destinado para anotação dos resultados obtidos a partir da imagem ultrassonográfica (Figura 7).

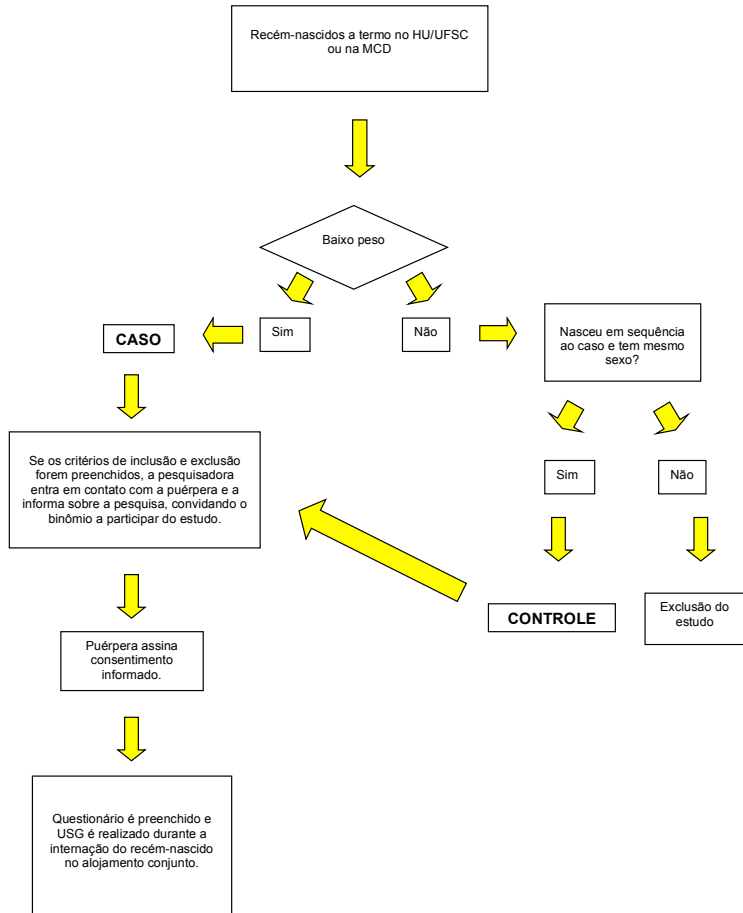


Figura 7. Organograma do procedimento de recrutamento dos binômios mãe-recém-nascido

4.3.1 Informações coletadas

Dados maternos (dados coletados no cartão de pré-natal, prontuário e confirmados durante a entrevista com a puérpera)

- Local da pesquisa: “HU” para Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina e “MCD” para Maternidade Carmela Dutra.

- Nome materno completo
- Número do prontuário
- Endereço atual
- Telefones: pessoal fixo e móvel ou de um parente próximo ou de um vizinho.
- Idade materna: anotada como número de anos de vida da puérpera completos.
- Peso materno: foi considerado o peso materno antes da gestação tema da presente pesquisa, em quilos. Este dado foi obtido no cartão de pré-natal materno e confirmado com a puérpera durante entrevista.
- Estatura materna: comprimento materno, em metros. Dado obtido no cartão de pré-natal materno, sendo confirmado posteriormente na entrevista com a mãe.
- Índice de Massa Corpórea (IMC) materno antes da gestação: foi calculado posteriormente por meio da fórmula

$$\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \text{Peso (kg)} / \text{Estatura (m)}^2$$

- Percepção corporal da puérpera antes da gravidez: foi solicitado que, diante de uma escala com 9 silhuetas femininas, a puérpera identificasse a sua percepção corporal antes de engravidar. A classificação de 6 a 9 foi considerada como imagem corporal de sobrepeso e obesidade. Esse dado foi obtido com o objetivo de classificar as mães quanto ao peso corpóreo, caso o dado de peso materno pré-gestacional fosse desconhecido.(81)
- Cor de pele: dado auto-referido, classificado “amarela”, “branca”, “indígena”, “parda” e “preta”, seguindo as categorias do Censo 2010.(82)
- Profissão materna
- Estado civil: categorizado em “casada”, “união estável”, “solteira”, “separada” e “viúva”.
- Escolaridade materna: a correspondência foi feita de forma que cada série concluída com aprovação correspondesse a 1 ano de estudo. A contagem dos anos teve início a partir da primeira série do primeiro grau e foi considerando o ensino fundamental completo aquele com duração de 8 anos completos.
- Grau de paridade: conceituada como o número de parturições anteriores ao parto tema da presente pesquisa.
- Data da última menstruação (DUM): dado coletado no prontuário ou no cartão de pré-natal materno.

- Número de consultas de pré-natal: caracterizada como número total de consultas realizadas no pré-natal. Este dado foi gerado a partir da contabilidade do número de consultas presentes no cartão de pré-natal.
- Tabagismo: dado coletado como categórico: “nunca fumou”, “ex-fumante”, “fumante leve”, “fumante moderada” e “fumante pesada”. Quando a história era positiva para tabagismo atual, foi perguntado o número de cigarros usados ao dia, sendo classificado como “fumante leve” – consumo inferior a 10 cigarros por dia; “fumante moderada” – consumo entre 10-20 cigarros por dia e “fumante pesada” – consumo superior a 20 cigarros por dia.(83)
- Diabetes melito: dado obtido a partir de informações registradas no prontuário médico, com especificação do tratamento.
- Hipertensão arterial: na presença positiva do diagnóstico de hipertensão arterial, a puérpera informava se o diagnóstico foi antes ou durante a gestação. O tratamento, se presente, foi registrado no formulário.
- Renda mensal domiciliar: considerou-se como rendimento mensal domiciliar a soma dos rendimentos mensais dos componentes da família.
- Habitantes do domicílio adultos e crianças: número de habitantes que co-habitavam o domicílio informados durante entrevista com a puérpera.

Dados do parto e do recém-nascido (coletados no prontuário médico)

- Data e hora de nascimento
- Sexo: categorizado como “feminino” ou “masculino”
- Tipo de parto: informação obtida no prontuário materno, podendo ser “cesáreo” ou “vaginal”.
- Idade gestacional / Método: A idade gestacional considerada foi determinada pelo médico neonatologista que realizou o primeiro exame de recém-nascido. Para definição deste dado, utiliza-se a data da última menstruação (quando devidamente informada pela gestante), o ultrassom obstétrico do 1º trimestre ou método de Capurro,(84) em ordem decrescente de precisão. Na presença de mais de um parâmetro, optou-se pelo de maior precisão.(13,84,85)
- Escore de Apgar no 1º e 5º minuto de vida(80)
- Peso de nascimento: foi considerado o peso registrado na folha

de nascimento da maternidade que fica anexado ao prontuário materno. Essa medida foi obtida por meio da pesagem na primeira hora de vida em balança eletrônica da marca Filizola Baby® (São Paulo, Brasil) no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago e na Maternidade Carmela Dutra, com precisão de cinco gramas, pelo médico neonatologista que acompanhou o nascimento ou pela equipe de enfermagem obstétrica. Para determinar a classificação do recém-nascido quanto ao peso de nascimento foi utilizada a tabela de Alexander e cols. (Anexo A),(1) atualmente vigente nas duas maternidades. Essa classificação permitiu nomear o bebê como AIG (adequado para a idade gestacional), PIG (pequeno para idade gestacional) e GIG (grande para idade gestacional). Por definição:

- AIG: Peso entre o 10^o e o 90^o percentil
- PIG: Peso abaixo do 10^o percentil
- GIG: Peso acima do 90^o percentil
- Comprimento e perímetro cefálico (em centímetros): foram considerados os dados registrados no prontuário. O comprimento é obtido em uma superfície plana, utilizando-se régua milimetrada com prancha rígida na extremidade cefálica e móvel na extremidade distal. O perímetro é aferido com fita métrica com precisão de um milímetro. Essas medidas são realizadas logo após o nascimento pela equipe de enfermagem que atende o recém-nascido.

Dados de imagem

Foi utilizado o aparelho de ultrassom da marca GE vivid i™(Los Angeles, USA) com transdutor linear de alta resolução de 7 a 12 MHz. Ao identificar a artéria aorta, várias imagens eram gravadas, com e sem aproximação, para posterior análise das medidas do espessamento do complexo médio-intimal. Os dados foram armazenados no próprio aparelho de ultrassom e analisados cegamente por examinador experiente.

A espessura médio-intimal foi definida como a distância entre o limite da primeira linha hiperecótica referente à interface lúmen-camada íntima até o limite da segunda linha hiperecótica, que representava a interface média-adventícia da parede posterior do vaso. O diâmetro do lúmen da aorta foi definido como a linha que identificava a interface média-adventícia proximal até a distal.(64)

As medidas foram realizadas em segmento de 1 cm, alinhado e

não ramificado, por meio do sistema de análise manual, após a conclusão de toda a coleta de dados. A parede dorsal (posterior) arterial da porção mais distal da aorta abdominal foi escolhida devido aos achados de necropsias terem evidenciado ser este o local mais sujeito a lesões.(22) As imagens foram obtidas no final da diástole arterial, com objetivo de minimizar variabilidade do ciclo cardíaco. As três melhores fotos de cada recém-nascido foram selecionadas para análise ultrassonográfica. Foram feitas 10 medidas de cada segmento previamente elencado.

Após a análise, foram calculadas as médias (das medidas médias e máximas obtidas) resultantes da leitura digital do espessamento do complexo médio-intimal aórtico das três melhores fotos. Foram mensuradas a espessura do complexo médio-intimal aórtico média e máxima em milímetros e a medida do diâmetro da aorta em milímetros. Posteriormente foi calculado o valor da espessura do complexo médio-intimal médio e máximo, em milímetros, ajustado pelo peso, em quilo, e pela estatura, em centímetros, do recém-nascido avaliado.

Os valores da espessura do complexo médio-intimal aórtico foram classificados em quartis, sendo considerados como espessura médio-intimal aumentada os valores que se encontraram no quartil superior.

4.3.2 Variáveis analisadas

- Idade materna: variável quantitativa contínua caracterizada como o tempo de vida materno, em anos, registrado no prontuário da gestante. A idade foi posteriormente categorizada como grupo I (faixa etária dos 10 aos 19 anos), grupo II (faixa etária dos 20 anos aos 34 anos), grupo III (faixa etária de 35 ou mais).(86) Os extremos foram agrupados e considerados como categoria de risco, enquanto que o grupo II permaneceu como categoria de referência, ficando como variável dicotômica.

- Peso materno: mantido como variável quantitativa contínua
- Altura materna: mantida como variável quantitativa contínua
- Índice de Massa Corpórea materno antes da gestação: com o valor do IMC foi possível realizar a classificação descrita abaixo, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS):(87)
 - $IMC < 18,50 \text{ kg/m}^2$ - Peso abaixo do normal
 - $IMC 18,50 - 24,99 \text{ kg/m}^2$ - Normal
 - $IMC \geq 25,00 \text{ kg/m}^2$ - Sobrepeso

Foi utilizada a classificação acima para caracterização da amostra. Para entrada no modelo de regressão logística, a variável foi transformada em dicotômica ($IMC < 18,5$ e $\geq 18,5$ kg/m^2). Onde a categoria baixo peso ($IMC < 18,5$ kg/m^2) foi considerada como de risco para baixo peso ao nascer.(13)

- Estado civil: as categorias “casada” e “união estável” foram agrupadas na categoria mãe “com companheiro” e as categorias restantes, “solteira”, “separada” e “viúva”, constituíram a categoria de risco mãe “sem companheiro”.

- Cor de pele: mantida categorização previamente descrita.

- Escolaridade materna: A variável, coletada com anos de estudos completos, foi disposta em quatro categorias (“0-4 anos”, “5-8 anos”, “9-11 anos” e “ ≥ 12 anos de estudo”).(88) Para posterior análise de regressão logística foi necessário tornar a variável dicotômica (“ < 8 anos de estudo” e “ ≥ 8 anos de estudo”), ficando a categoria “ ≥ 8 anos de estudo”, como categoria de referência.

- Grau de paridade: foi utilizada como variável quantitativa contínua.

- Número de consultas de pré-natal: foi coletada como variável quantitativa contínua, mas foi dicotomizada em “menor que seis consultas” e “seis ou mais consultas” de pré-natal. A categoria de “seis ou mais consultas” foi considerada a categoria de referência.(89)

- Tabagismo: para análise estatística, a variável foi transformada em dicotômica, tabagismo “sim” e “não”, sendo as categorias “nunca fumou” e “ex-fumante” agrupadas como categoria de referência. As categorias “fumante leve”, “fumante moderada” e “fumante pesada” constituíram a categoria de risco.

- Diabetes melito: categorizado em “sim” para presença do diagnóstico e “não” para sua ausência. A categoria “sim” foi considerada como de risco para baixo peso ao nascer.

- Hipertensão arterial: também categorizada em “sim” para presença e “não” para ausência de diagnóstico, sendo a sua presença considerada como categoria de risco.

- Renda per capita: para o cálculo desta variável foi considerado o total do rendimento mensal domiciliar dividido pelo total de habitantes (crianças e adultos) no domicílio. Para caracterização da amostra, os valores obtidos foram categorizados em quartil desta variável no banco de dados do presente trabalho. Foi considerado como categoria de risco o 1º quartil, que representava o grupo com a renda mais baixa per capita

da amostra. Os 2º, 3º e 4º quartis foram agrupados e constituíram a categoria de referência.

- Tipo de parto: categorizado em “cesário” e “vaginal”, considerado categoria de risco o parto “cesário”.

- Idade gestacional: considerada como variável quantitativa contínua.

- Peso de nascimento: esta variável foi coletada como contínua e depois categorizada em “baixo peso”, para os valores menores que 2.500 g, e “AIG” peso adequado para idade gestacional, com valores iguais ou maiores que 2.541 g pela tabela de Alexander e cols. (Anexo A).(1) “Baixo peso” foi considerado a variável desfecho do estudo.

- Comprimento e perímetro cefálico (em centímetros): variáveis quantitativas contínuas.

- Espessura do complexo médio-intimal aórtico média: variável quantitativa contínua.

- Espessura do complexo médio-intimal aórtico máxima: variável quantitativa contínua.

- Espessura do complexo médio-intimal aórtico médio ajustado pelo peso de nascimento em kg: variável quantitativa contínua. Para o cálculo desta variável foi dividido o valor da espessura do complexo médio-intimal aórtico médio pelo peso em kg. Os valores encontrados foram divididos em quartis dos valores desta variável no banco de dados do presente trabalho. Os 1º, 2º e 3º quartil foram agrupados e constituíram a categoria de referência. O 4º quartil foi considerado a categoria de risco.

- Espessura do complexo médio-intimal aórtico máximo ajustado pelo peso de nascimento em kg: variável quantitativa contínua. Para o cálculo desta variável foi dividido o valor da espessura do complexo médio-intimal aórtico máxima pelo peso, em kg.

- Espessura do complexo médio-intimal aórtico médio ajustado pelo comprimento: variável quantitativa contínua. Para o cálculo desta variável foi dividido o valor da espessura do complexo médio-intimal aórtico médio pelo comprimento, em metros.(90,91)

- Espessura do complexo médio-intimal aórtico máximo ajustado pelo comprimento: variável quantitativa contínua. Para o cálculo desta variável foi dividido o valor da espessura do complexo médio-intimal aórtico máxima pelo comprimento do recém-nascido em metros.(90,91)

- Diâmetro aórtico: variável mantida como quantitativa contínua.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na análise descritiva foram determinadas as medidas de frequências absolutas e relativas de cada variável categórica e a média de cada variável contínua entre cada grupo, caso e controle (com os respectivos intervalos de confiança). Nas variáveis contínuas com distribuição normal foi aplicado o Teste t de Student. Nas variáveis contínuas com distribuição assimétrica a comparação foi feita por meio do Teste U de Mann-Whitney. Nas variáveis categóricas foi utilizado o Teste Qui-quadrado; contudo, nas variáveis ordinais empregou-se o Teste Qui-quadrado de tendência linear. A regressão logística simples foi realizada com as variáveis idade materna, IMC materno, paridade, cor da pele, estado civil, número de consultas de pré-natal, tipo de parto, diabetes melito, hipertensão arterial, tabagismo, EMIA média, EMIA máxima, EMIA média e máxima / peso, EMIA média e máxima / comprimento. As variáveis cujos valores de p foram inferiores a 0,25, na análise bruta, foram selecionadas para inserção no modelo múltiplo. A entrada no modelo ajustado foi pelo método anterógrado, passo a passo, e obedeceu a seguinte ordem: primeiro as variáveis de controle em ordem decrescente no valor de p, seguida da variável principal de exposição do estudo (EMIA média / peso). As variáveis estado civil, idade materna, tipo de parto e número de consultas de pré-natal ao entrarem no modelo ajustado foram excluídas por apresentarem valor de $p > 0,20$. A variável IMC foi mantida ($p < 0,20$), para melhor ajuste do modelo. O programa estatístico utilizado foi o *Stata 9.1 (College Station, Texas, EUA, 2005)*.

4.5 QUESTÕES ÉTICAS

O trabalho foi submetido à avaliação e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH), nº 2185/12, vinculado à Universidade Federal de Santa Catarina e também do Comitê de Ética da Maternidade Carmela Dutra, em 9 de setembro de 2011 (Anexos B e C). Foi conduzido segundo o Código de Ética Médica e a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Inicialmente, o termo de consentimento livre, esclarecido e revogável foi oferecido a todas as mães ou responsáveis legais, que foram incluídos nesta pesquisa. Foram expostos com clareza o tema, os objetivos, a relevância e o método do estudo, bem como foi explicitado o comprometimento dos pesquisadores em seguir os preceitos éticos, de manter sigilo e

anônimo e de só divulgar os dados após seu consentimento, constantes nas Resoluções do Conselho Nacional de Saúde (nº 196/96). Foi dada a opção de desistência a qualquer momento, por parte dos sujeitos da pesquisa, por meio de contato telefônico com os pesquisadores. Os telefones de contato ficaram disponíveis na cópia do consentimento que ficou com a família.

Após o término da pesquisa, serão enviadas cartas para os participantes do estudo, contendo suas respectivas análises individuais, enfatizando que o espessamento do complexo médio-intimal aumentado não é significado de doença. Acoplado ao resultado, seguirá um informativo que irá ressaltar hábitos de vida saudáveis, englobando alimentação e atividade física recomendada para cada etapa da infância.

Os formulários serão armazenados de forma confidencial por 5 anos e serão incinerados após esse período, segundo Resolução do CNS 196/96).

5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

- Viés de memória: casos e controles podem diferir na sua capacidade de lembrar da história da exposição. No presente estudo, principalmente as mães de recém-nascidos com baixo peso podem estar mais propensas a lembrar dos hábitos de risco. Para amenizar essa possibilidade foi enfatizado o uso de instrumento padronizado, além da confirmação dos dados coletados na entrevista com os dados registrados no prontuário.

- Dificuldade na identificação dos casos, por problemas inerentes à busca ativa. Essa limitação foi evitada com visitas frequentes por parte da pesquisadora nas duas maternidades, além de uma estreita comunicação da pesquisadora com a equipe do alojamento conjunto das duas maternidades.

- Erros na coleta da imagem: para evitá-los, a pesquisadora realizou treinamento prévio intensivo em recém-nascidos “voluntários” no Hospital Universitário. Dos 50 casos analisados nesta fase de treinamento, duas imagens foram consideradas de qualidade mediana para análise, perfazendo um coeficiente de *kappa* de 0,98.

- Viés do examinador: amenizado pela análise cega de profissional com ampla experiência em avaliação de imagens de espessura médio-intimal.

- Possibilidades de perdas e recusas, que não ocorreram no presente estudo.

PARTE II – ARTIGO CIENTÍFICO

Espessamento Médio-Intimal da Aorta Segundo Peso ao Nascer

Autores: Monica Akemi de Souza Kurahayashi dos Reis^a, MD; Eleonora d’Orsi^a, MD, PhD; Bruno Caramelli^b, MD, PhD; Clarice Bissani^c, MD, PhD; Isabela de Carlos Back Giuliano^a, MD, PhD; Felipe Fontana Alpert^d

Afiliação:

^a Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Departamento de Saúde Pública, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil; ^b Instituto do Coração, Universidade de São Paulo, SP, Brasil; ^c Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis, Santa Catarina, SC, Brasil; ^d Acadêmico de Medicina, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

Endereço para correspondência: Isabela de Carlos Back Giuliano, PhD, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário – Trindade Florianópolis, SC, Brasil, CEP: 88010-970. Telefone contato: 55 48 3721-8033 Fax: 55 48 3879-1454. E-mail: isabela@ccs.ufsc.br.

Os autores declaram ausência de financiamento externo e de conflitos de interesses na realização desse estudo.

Abreviaturas: RN- recém-nascidos; BP- baixo peso; AIG- adequado para idade gestacional; PIG- pequeno para idade gestacional; EMIA- espessura médio-intimal aórtica; IMC- índice de massa corpórea; sem-semanas; IG- idade gestacional.

Palavras Chaves: aterosclerose, baixo peso ao nascer, neonato, espessura médio-intimal, desenvolvimento humano.

Conhecimento prévio: Apesar de existir a relação entre baixo peso ao nascimento e risco cardiovascular e considerando a espessura médio-intimal aórtica um marcador precoce da aterosclerose pré-clínica em crianças, poucos estudos determinaram a associação entre estes fatores no período neonatal.

Contribuição: Este estudo verificou associação entre baixo peso ao nascer e espessura médio-intimal aórtica em neonatos. Os resultados desta pesquisa contribuirão para ampliar o conhecimento sobre a origem fetal da aterosclerose, expandindo o campo da prevenção para o período pós-natal precoce.

RESUMO

Objetivos: Estimar a associação entre o baixo peso ao nascer e a espessura do complexo médio-intimal da aorta abdominal em recém-nascidos.

Pacientes e métodos: Estudo tipo caso-controle, realizado entre setembro de 2011 e março de 2012, nas maternidades públicas de Florianópolis, Santa Catarina. A medida da espessura médio-intimal da aorta abdominal (EMIA) foi obtida por ultrassonografia aórtica de 132 recém-nascidos a termo, sendo 44 com baixo peso (BP) e 88 neonatos com peso adequado para a idade gestacional. Foram analisadas as características antropométricas, comportamentais e socioeconômicas maternas, as medidas antropométricas dos RN e os resultados do exame ultrassonográfico. As razões de chance brutas e ajustadas foram estimadas por regressão logística múltipla, no Stata 9.

Resultados: A chance de apresentar EMIA espessada ajustada pelo peso foi 3,02 vezes maior em recém-nascidos com BP, quando comparado ao grupo controle ($p=0,049$). Essa associação permaneceu significativa mesmo após o ajuste de potenciais fatores de confusão – idade gestacional, tabagismo, anos de estudo e índice de massa corpórea maternos. Gestantes fumantes tiveram chance 5,2 vezes maior de terem recém-nascidos com BP, assim como mães com escolaridade menor que 8 anos tiveram chance 3,5 vezes maior de gerarem crianças com BP, quando comparadas ao grupo controle.

Conclusão: Os recém-nascidos a termo e com BP ao nascer possuem EMIA média ajustada pelo peso maior que seus controles, reforçando a hipótese de que eventos pré-natais podem ser determinantes para desencadear alterações compatíveis com o início do processo aterosclerótico.

Palavras chaves: aterosclerose, baixo peso ao nascer, neonato, espessura médio-intimal, desenvolvimento humano.

INTRODUÇÃO

Fatores ambientais que agem precocemente na vida dos seres humanos podem promover efeitos importantes na sua vulnerabilidade a doenças na vida adulta.¹ Barker introduziu a hipótese da origem fetal das doenças cardiovasculares, propondo que doença coronariana, acidente vascular cerebral e hipertensão ocorriam em consequência a fatores adversos do meio intrauterino.² Esses fatores podiam induzir alterações permanentes na vascularização, elevando o risco de doença coronariana posteriormente na vida.³ Os recém-nascidos (RN) com baixo peso (BP) ao nascer podem apresentar a parede da aorta espessada, reforçando a possibilidade de que eventos pré-natais podem estar associados com alterações estruturais da parede do vaso.^{4,5} Evidências crescentes indicam que o espessamento médio-intimal da aorta é um sinal pré-clínico precoce da evolução da aterosclerose.⁶

A ultrassonografia representa uma ferramenta útil para detectar e monitorar as alterações da espessura da camada médio-intimal arterial em humanos. O baixo custo e a natureza não invasiva desse exame o torna recomendável para o diagnóstico pré-clínico e acompanhamento da aterosclerose.⁷ Entretanto, poucos estudos demonstraram o aumento da espessura do complexo médio-intimal aórtico (EMIa) em RN a termo com BP ao nascer por meio da ultrassonografia.^{4,8,9} O presente estudo pretendeu estimar a associação entre o BP ao nascer e a EMIa nos RN, objetivando testar a hipótese de maior probabilidade de espessamento aumentado do complexo médio-intimal da aorta abdominal nos RN com BP comparados aos RN com peso adequado para idade gestacional (AIG).

PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, analítico, tipo caso-controle, nas dependências das duas maternidades públicas de Florianópolis, Maternidade Carmela Dutra e Maternidade do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina, entre setembro de 2011 e março de 2012. A assinatura do termo de consentimento informado livre, esclarecido e revogável foi obtido de cada responsável pelo RN incluído no estudo. O projeto obteve a aprovação do Comitê de Ética da Maternidade Carmela Dutra e do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina.

Os casos foram definidos como recém-nascidos a termo (idade

gestacional 37 a 41 semanas e 6 dias) e com BP ao nascimento (peso de nascimento menor que 2.500 g), provenientes de gestação única. Os controles foram os dois recém-nascidos AIG, do mesmo sexo, que nasceram em sequência ao caso. Foram considerados recém-nascidos AIG aqueles com peso entre o 10^o e o 90^o percentil da curva de Alexander e cols.¹⁰ Os critérios de exclusão para participar do estudo incluíram gravidez gemelar, corioamnionite, prematuros e pós-termos, recém-nascidos grandes para idade gestacional, diagnóstico de asfíxia neonatal, portadores de anomalias congênitas, suspeita ou comprovação de infecção congênita e endocrinopatias. A seleção dos recém-nascidos a termo e baixo peso garantiu que todos também fossem classificados como pequenos para idade gestacional (PIG), reforçando a possibilidade da criança ter nascido com restrição de crescimento intrauterino, pois excluiu a possibilidade de prematuridade como causa de baixo peso ao nascer.¹¹

A amostra foi calculada por meio do programa de domínio público EPI INFO[®] 3.5.3 (Atlanta, Geórgia, EUA). Foi estimada uma frequência de espessura da camada médio-intimal aórtica aumentada no grupo controle de 25% e no grupo caso de 54,16%, segundo estudo prévio.⁴ Assumindo um erro tipo alfa de 5%, um erro tipo beta de 20% e uma relação de 2 controles para cada 1 caso, obteve-se uma amostra de 36 casos e 72 controles. Considerando os fatores de confusão e o risco de recusas, houve um acréscimo de 20%, resultando em um grupo denominado CASO de 44 indivíduos e um grupo CONTROLE de 88 indivíduos, com uma razão de chance estimada em 3,54.

Os RN selecionados eram encaminhados para ambiente calmo, com pouca luminosidade e climatizado para a realização do exame ultrassonográfico. A criança era parcialmente despida, buscando a exposição do hemi-abdome esquerdo, local para localização da imagem da aorta abdominal na porção mais distal, entre as artérias renais e a bifurcação das artérias ilíacas. A parede dorsal do segmento mais distal da aorta abdominal foi escolhida por ser este o local que mais precocemente apresenta lesões decorrentes da aterosclerose.¹² Este exame foi realizado por médico previamente treinado e calibrado, nas primeiras 48 horas de vida, respeitando o tempo de internação normal do binômio mãe-neonato na unidade hospitalar. Cada abordagem teve a duração média de 45 minutos. Dados antropométricos, estado de saúde e estilo de vida maternos, tipo do parto e dados antropométricos do recém-nascido foram obtidos no cartão de pré-natal e no prontuário médico.

Foi utilizado o aparelho de ultrassom da marca GE vivid i[™] (Los Angeles, USA) com transdutor linear de alta resolução 7-12 MHz. Ao

identificar a artéria aorta, várias imagens eram gravadas, para posterior análise das medidas da EMIA. Os dados foram armazenados no próprio aparelho de ultrassom e analisados de forma cega por examinador experiente.

A EMIA foi definida como a distância entre o limite da primeira linha hiperecólica referente à interface lúmen-camada íntima até o limite da segunda linha hiperecólica, que representava a interface média-adventícia na parede posterior do vaso.⁷ O diâmetro do lúmen da aorta foi definido como a linha que identificava a interface média-adventícia proximal até a distal.¹³ Esta medida foi realizada cegamente por examinador experiente em segmento de 1 cm, alinhado e não ramificado, por meio do sistema de análise manual. As imagens foram obtidas no final da diástole arterial, com objetivo de minimizar variabilidade do ciclo cardíaco. As três melhores fotos de cada recém-nascido foram selecionadas para análise ultrassonográfica. Foram feitas 10 medidas de cada segmento previamente elencado.

Foram calculadas as médias (das medidas médias e máximas obtidas) resultantes da leitura digital do espessamento do complexo médio-intimal aórtico das três melhores fotos. Posteriormente foi calculado o valor da EMIA média e máxima, assim como o diâmetro da aorta em milímetros. As EMIA médias e máximas foram indexadas pelo peso ao nascimento, segundo descrito em estudos anteriores,^{4,5,8} e comprimento.

Os valores da EMIA ajustada pelo peso foram classificados em quartis, sendo considerado como EMIA aumentada, os valores que se encontravam no quartil superior.

Na análise descritiva foram determinadas as medidas de frequências absolutas e relativas de cada variável categórica e a média de cada variável contínua entre cada grupo, com os respectivos intervalos de confiança. Nas variáveis contínuas com distribuição normal foi aplicado o Teste t de Student. Nas variáveis contínuas com distribuição assimétrica a comparação foi feita por meio do Teste U de Mann-Whitney. Nas variáveis categóricas foi utilizado o Teste de Qui-quadrado, sendo que, nas variáveis ordinais empregou-se o Teste de Qui-quadrado de tendência linear. Após a análise bruta, as variáveis com $p < 0,25$ foram selecionadas para inserção no modelo múltiplo. A entrada no modelo ajustado de regressão logística obedeceu a seguinte ordem: variáveis de controle em ordem decrescente no valor de p, seguidas da variável principal de exposição do estudo. As variáveis selecionadas que ao entrarem no modelo ajustado mostraram $p > 0,20$ foram excluídas do modelo final. O programa estatístico utilizado foi o *Stata 9 (Stata Corp*

LP, College Station, Texas, EUA).

RESULTADOS

O período de coleta de dados ocorreu entre os meses de setembro de 2011 e março de 2012. Neste período nasceram 2.500 neonatos nas duas maternidades estudadas, sendo 51 classificados como a termo, baixo peso e portanto pequenos para idade gestacional. Destes, 7 recém-nascidos preencheram os critérios de exclusão (3 por suspeita de infecção congênita pelo vírus da imunodeficiência humana, 3 pelo diagnóstico de corioamnionite intraparto, 1 por escore de Apgar menor que 7 no 5º minuto de vida). Foram selecionados 44 RN com BP ao nascer e 88 AIG, totalizando 132 crianças. Não houve perdas ou recusas. As características maternas estão dispostas nas Tabelas 1 e 2. A média de idade materna no grupo caso foi de 26,4 anos, sem diferença estatisticamente significativa do grupo controle (25,4 anos). O peso materno mostrou ser estatisticamente diferente entre os grupos, sendo menor no grupo caso em comparação ao grupo controle. Os grupos foram semelhantes quanto à altura, cor da pele, estado civil maternos, ou renda familiar per capita. Não houve diferença entre os grupos quanto à presença do diagnóstico de diabetes melito e hipertensão arterial. O tabagismo foi significativamente mais frequente no grupo caso (34,1%) que no grupo controle (7,9%).

A distribuição do sexo entre casos e controles foi igual ($p=1,000$), garantindo o pareamento proposto pelo estudo. Todas as medidas antropométricas (peso, comprimento e perímetro cefálico) foram significativamente menores no grupo caso ($p<0,001$). A idade gestacional (IG) média para os recém-nascidos baixo peso foi 38,4 semanas e 39,7 semanas, para o grupo a termo AIG. Embora todos os recém-nascidos selecionados fossem a termo, essa diferença encontrada entre os grupos foi estatisticamente significativa (Tabela 3).

As EMIa média e máxima brutas não mostraram diferenças estatísticas entre os grupos ($p=0,500$ e $0,309$, respectivamente). Contudo, a medida da espessura média ajustada pelo peso ao nascimento (EMIa/peso) foi significativamente maior no grupo caso ($0,10 \pm 0,06\text{mm/kg}$) que no grupo controle ($0,07 \pm 0,05\text{mm/kg}$, $p<0,001$). O mesmo ocorreu com a EMIa máxima ajustada pelo peso: $0,12 \pm 0,07\text{mm/kg}$ no grupo caso, contra $0,08 \pm 0,05\text{mm/kg}$ no grupo controle ($p<0,001$). O ajuste da EMIa média pelo comprimento também mostrou ser maior nos bebês com BP ($0,49 \pm 0,31\text{mm/m}$) que naqueles AIG ($0,47 \pm 0,31\text{mm/m}$, $p=0,039$) como demonstrado na Tabela 4. A Figura

1 evidencia o aspecto ultrassonográfico da EMla nos neonatos PIG e AIG.

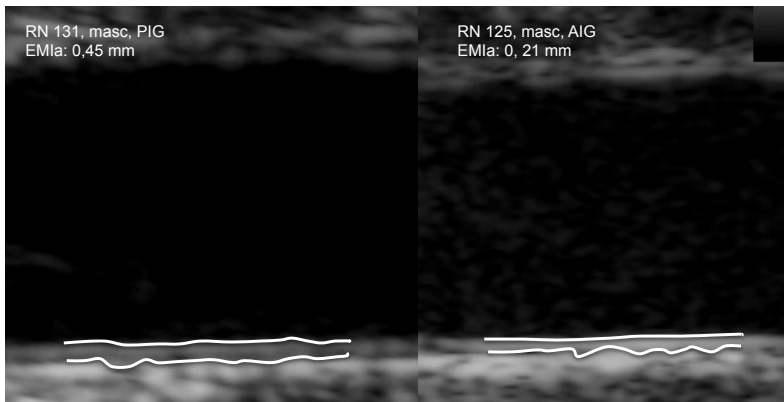


Figura 1. Imagem de ultrassom evidenciando a espessura médio-intimal aórtica de um RN PIG e AIG.

Os RN com BP apresentaram chance 3,02 vezes maior de espessamento médio-intimal médio ajustado pelo peso ao nascimento, quando comparados aos RN do grupo controle. A magnitude desse efeito permaneceu significativa, mesmo após o ajuste das possíveis variáveis de confusão (idade gestacional, tabagismo, escolaridade e índice de massa corpórea maternos). Nos RN a termo, a análise multivariada mostrou que cada aumento de uma semana da IG diminuiu significativamente a chance de nascer com BP ($p < 0,001$). Houve uma chance 5,2 vezes maior da gestante tabagista gerar um filho com BP ao nascer. Neste modelo, mães com ensino fundamental incompleto tiveram 3,5 vezes mais chance de terem bebês com baixo peso do que as gestantes com 8 ou mais anos de estudo (Tabela 5).

As variáveis EMla média ajustada pelo peso, idade gestacional, tabagismo, anos de estudo e índice de massa corpórea (IMC) maternos explicaram 38,4% da variação do baixo peso ao nascer.

DISCUSSÃO

Com uma amostra maior que os estudos anteriores, o presente estudo demonstrou associação positiva entre BP ao nascer e EMla ajustada pelo peso. A magnitude desse efeito permaneceu,

independentemente do ajuste por fatores socioeconômico, comportamental e antropométrico maternos. Pela primeira vez, a medida da EMla foi indexada pelo comprimento e comparada entre os grupos, também se mostrando significativamente diferente. Tal indexação – por estatura – talvez seja ainda mais interessante e com menor variabilidade que a indexação por peso, e tem sido aceita para crianças maiores, em estudos desenvolvidos em grandes amostras.^{14,15}

A subnutrição fetal e o desequilíbrio da sinalização endócrina entre mãe e feto provocam adaptações no desenvolvimento embrionário e fetal. Essas adaptações resultam em remodelação e alteração da estrutura e função de vários órgãos com objetivo de sobrevivência e preservação do desenvolvimento neurológico. Contudo, a vantagem evolutiva da plasticidade se perde na infância, dificultando a resposta aos desafios do ambiente, estabelecendo-se como fator determinante no processo de suscetibilidade a doenças.¹⁶⁻¹⁸ Apesar das controvérsias sobre alguns aspectos da hipótese da origem fetal das doenças crônicas, existem muitas evidências epidemiológicas que associam a doença cardíaca isquêmica com crescimento fetal desfavorável.^{16,19-21}

A aterosclerose começa na infância e apresenta uma longa fase pré-clínica antes que os sintomas isquêmicos apareçam.²²⁻²⁴ Esse período fornece uma valiosa oportunidade de detecção da doença subclínica e identificação dos indivíduos de alto risco. O espessamento médio-intimal é provavelmente uma das primeiras alterações detectáveis na aterosclerose. McGill e cols.,¹² ao estudarem a distribuição topográfica da aterosclerose, mostraram que a primeira lesão aterosclerótica ocorria na aorta abdominal. Os avanços na tecnologia de imagem permitem detectar precocemente as alterações vasculares estruturais e funcionais, servindo como teste diagnóstico.⁶ Neste sentido, o ultrassom mostrou ser um instrumento seguro, não invasivo, confiável e reprodutível para detectar lesões assintomáticas no período neonatal.^{7, 25}

Os três estudos prévios que avaliaram a EMla em recém-nascidos a termo mostraram haver associação entre restrição de crescimento intrauterino e espessamento da camada arterial.^{4,8,9} A análise do segmento distal da aorta dos estudos conduzidos por Koklu e cols.^{8,9} mostraram que a EMla média estava aumentada no grupo com restrição de crescimento intrauterino, quando comparado ao grupo AIG, assim como essa medida ajustada pelo peso ao nascimento. Skilton e cols.⁴ examinaram a porção proximal da aorta abdominal de recém-nascidos a termo com restrição de crescimento intrauterino e compararam com neonatos AIG. Com uma amostra menor, relataram que a EMla máxima

estava aumentada no grupo de recém-nascidos com restrição de crescimento intrauterino do que nos controles, e que esse resultado ficava mais pronunciado se fosse ajustado pelo peso.

Como os estudos conduzidos por Koklu e cols,^{8,9} o presente estudo avaliou o segmento distal da aorta abdominal, e com uma amostra maior, não encontrou diferença estatisticamente significativa da EMIA média e máxima brutas entre casos e controles; contudo, o grupo BP apresentou aumento significativo da EMIA máxima e média ajustadas pelo peso ao nascer, quando comparados ao grupo AIG. Na teoria, essa associação não permite estabelecer uma relação causal entre as duas variáveis, ou prever a ordem dos acontecimentos, uma vez que o mecanismo fisiopatológico da origem fetal das doenças ainda não está estabelecido. A indexação da EMIA média pelo comprimento, relatada pela primeira vez, mostrou estar aumentada no grupo BP ($p=0,039$) em relação aos controles AIG. Considerando que neonatos com peso menor possuem artérias com tamanhos menores e que o tamanho do vaso não aumenta de forma proporcional ao crescimento corpóreo, o estreitamento arterial persistente pode ter implicações tardias no risco para acidente vascular cerebral e doença cardíaca isquêmica, justificando o ajuste pelo peso e pelo comprimento como uma medida válida de comprometimento vascular precoce.²⁶

Salonen e cols.²⁷ relataram que o fumo, a pressão arterial diastólica e o baixo comprimento ao nascer estavam associados com aumento da espessura médio-intimal carotídea. Em outro estudo, realizado no período neonatal, foi demonstrada associação positiva entre a espessura da camada íntima da artéria coronária e idade gestacional, peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascimento.²⁸

A diferença da medida de EMIA ajustada pelo peso entre os grupos foi mantida mesmo após ajuste de possíveis fatores de confusão (idade gestacional, tabagismo, escolaridade e IMC maternos). Embora todos os participantes do presente estudo fossem classificados como a termo, notou-se diferença estatisticamente significativa da idade gestacional entre os grupos BP ($38,4 \pm 1,0$ sem) e AIG ($39,7 \pm 0,9$ sem, $p<0,001$). É possível que tal diferença (grupo caso com idade menor) tenha ocorrido porque restrição de crescimento intrauterino é uma indicação frequente de indução mais precoce do parto. Em que pese isso, essa diferença pode ter sido responsável pela semelhança da EMIA média e máxima brutas entre os grupos, pois o único estudo que avaliou por ultrassonografia a EMIA em diferentes idades gestacionais concluiu que a EMIA e o diâmetro da aorta aumentavam com a idade gestacional.⁵

O efeito do tabagismo tanto no peso ao nascimento quanto no

aumento da EMÍa foi evidenciado por Gunes e cols.^{29,30} Este estudo também confirmou a associação positiva entre baixo peso e as variáveis tabagismo e baixa escolaridade materna. Gestantes tabagistas tiveram uma chance 5,2 vezes maior de gerarem recém-nascidos com baixo peso. Já as mães com ensino fundamental incompleto (<8 anos de estudo) tiveram chance quase 250% maior de gerarem crianças com baixo peso.

A restrição de crescimento intrauterino, refletida no recém-nascido a termo como baixo peso ao nascer, está associada à disfunção endotelial, que pode se prolongar até a fase adulta. Em adultos, o efeito do baixo peso ao nascer na função endotelial tem mostrado ser de ordem semelhante à magnitude induzida pela nicotina.^{26,31}

Com o avanço da idade, ocorre a perda lenta e natural do espaço intraluminal. Se as dimensões arteriais já estiverem comprometidas devido ao baixo peso ao nascer, o ponto crítico onde o fluxo sanguíneo se torna insuficiente para evitar isquemia ocorre mais precocemente que o esperado. Neste contexto, realizou-se a medida do diâmetro da aorta dos 132 recém-nascidos, sendo encontrado valor significativamente menor no grupo caso ($p < 0,001$) do que nos controles, semelhante aos estudos conduzidos por Koklu e cols.^{5,9}

Na nossa amostra de 88 recém-nascidos AIG foi encontrada EMÍa média de $0,23 \pm 0,15$ mm, contrastando com os resultados dos três estudos Koklu e cols. ($0,40 \pm 0,03$ mm), ($0,39 \pm 0,04$ mm), ($0,39 \pm 0,02$ mm) e Skilton e cols. ($0,53 \pm 0,06$ mm).^{4,5,8,9} Essas diferenças nas medidas da EMÍa provavelmente estão relacionadas à localização do segmento submetido ao exame e aos equipamentos utilizados, o que limitaram a possibilidade de comparação dos dados brutos das medidas da espessura médio-intimal entre esses estudos.

O ganho de peso acelerado na infância está associado com um maior risco de obesidade e doença cardiovascular na vida adulta. O padrão de metabólico que promove o estoque de gordura, garante a sobrevivência dos recém-nascidos com baixo peso com o custo de comprometer sua longevidade.^{24,32,33} Um melhor entendimento do mecanismo da fisiopatologia da aterosclerose desde a concepção irá ajudar na identificação de períodos críticos para intervenção.³⁴ A adoção da teoria desenvolvimentista pode não modificar o risco de doenças não transmissíveis na geração de adultos atual; contudo, ao ser considerada, pode alterar o risco de gerações futuras. O entendimento do mecanismo onde um insulto pré-natal resulta em doença na vida adulta - aliado à identificação de suas causas - é essencial para um manejo pós-natal mais efetivo, capaz de minimizar as consequências na vida adulta.

Contribuições sobre o mecanismo que guia essas alterações também poderão facilitar no planejamento da abordagem terapêutica e nutricional que deverá ser aplicada durante a gestação e no período pós-natal precoce para evitar suas consequências.^{1,17}

Limitações do estudo

A possibilidade de viés de memória foi amenizada com o uso de instrumento padronizado além da confirmação dos dados coletados na entrevista com os dados registrados no prontuário. O potencial viés do examinador foi controlado com o treinamento e calibração do pesquisador que realizou o exame. Um segundo pesquisador analisou as imagens ultrassonográficas de forma cega, isto é, sem o conhecimento das características dos recém-nascidos incluídos na pesquisa.

A seleção de recém-nascidos a termo, pequenos para idade gestacional e com baixo peso ao nascer, não eliminou a possibilidade do baixo peso ser de origem constitucional, justificando o uso do IMC materno no modelo de regressão logística como variável de ajuste.

Outra limitação do presente estudo foi a não inclusão de possíveis fatores de confusão como a atividade física e a dieta durante a gestação, devido à falta de acurácia nos instrumentos disponíveis para gestantes e grande possibilidade de viés de memória. O perfil lipídico não foi coletado devido à grande probabilidade de perdas dentro da infraestrutura das maternidades onde foi realizado o estudo.

CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou que os recém-nascidos a termo e com BP ao nascer possuem EMIA média ajustada pelo peso maior que no grupo controle, reforçando a hipótese de que eventos pré-natais podem ser determinantes para desencadear o processo aterosclerótico. Esse conhecimento reforça a possibilidade da prevenção cardiovascular desde o período neonatal, a fim de um controle mais efetivo da evolução da aterosclerose. Sugere-se que esses resultados sejam confirmados com estudos longitudinais maiores.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a contribuição do grupo de pesquisa do Instituto do Coração da Universidade de São Paulo, todos os médicos e enfermeiros que atuam no alojamento conjunto da Maternidade Carmela

Dutra e do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina e todas as famílias que participaram o estudo.

REFERÊNCIAS

1. Joss-Moore LA, Lane RH. The developmental origins of adult disease. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21(2):230-234.
2. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond).* 1998;95(2):115-128.
3. Barker DJ, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol.* 2002;31(6):1235-1239.
4. Skilton MR, Evans N, Griffiths KA, Harmer JA, Celermajer DS. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet.* 2005;365(9469):1484-1486.
5. Koklu E, Kurtoglu S, Akcakus M, Yikilmaz A, Coskun A, Gunes T. Intima-media thickness of the abdominal aorta of neonate with different gestational ages. *J Clin Ultrasound.* 2007;35(9):491-497.
6. Järvisalo MJ, Jartti L, Näntö-Salonen K, Irjala K, Rönnemaa T, Hartiala JJ, et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation.* 2001;104(24):2943-2947.
7. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986;74(6):1399-1406.
8. Koklu E, Kurtoglu S, Akcakus M, Koklu S, Buyukkayhan D, Gumus H, et al. Increased aortic intima-media thickness is related to lipid profile in newborns with intrauterine growth restriction. *Horm Res.* 2006;65(6):269-275.
9. Koklu E, Ozturk MA, Kurtoglu S, Akcakus M, Yikilmaz A, Gunes T. Aortic intima-media thickness, serum IGF-I, IGFBP-3, and leptin levels in intrauterine growth-restricted newborns of healthy mothers. *Pediatr Res.* 2007;62(6):704-709.

10. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996;87(2):163-168.
11. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 1987;65(5):663-737.
12. McGill HC, McMahan CA, Herderick EE, Tracy RE, Malcom GT, Zieske AW, et al. Effects of coronary heart disease risk factors on atherosclerosis of selected regions of the aorta and right coronary artery. PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(3):836-845.
13. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1997;96(5):1432-1437.
14. Ishizu T, Ishimitsu T, Yanagi H, Seo Y, Obara K, Moriyama N, et al. Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. *Heart Vessels.* 2004;19(4):189-195.
15. Jourdan C, Wühl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens.* 2005;23(9):1707-1715.
16. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 1989;2(8663):577-580.
17. Okada T. Developmental origins of cardiovascular disease: cholesterol metabolism and higher carotid artery intima-media thickness in young adults born small for gestational age. *Circ J.* 2010;74(11):2299-2300.
18. Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2011;41(6):158-176.

19. Leon DA, Lithell HO, Vâgerö D, Koupilová 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;317(7153):241-245.
20. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ*. 2001;322(7292):949-953.
21. Thompson RF, Einstein FH. Epigenetic basis for fetal origins of age-related disease. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(3):581-587.
22. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362(6423):801-809.
23. Stary HC. Lipid and macrophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(5 Suppl):1297S-1306S.
24. Singhal A. The early origins of atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol*. 2009;646:51-58.
25. Lo Vasco VR, Salmaso R, Zanardo V, Businaro R, Visentin S, Trevisanuto D, et al. Fetal aorta wall inflammation in ultrasound-detected aortic intima/media thickness and growth retardation. *J Reprod Immunol*. 2011;91(1-2):103-107.
26. Norman M. Low birth weight and the developing vascular tree: a systematic review. *Acta Paediatr*. 2008;97(9):1165-1172.
27. Salonen M, Tenhola S, Laitinen T, Lyyra-Laitinen T, Romppanen J, Jääskeläinen J, et al. Tracking serum lipid levels and the association of cholesterol concentrations, blood pressure and cigarette smoking with carotid artery intima-media thickness in young adults born small for gestational age. *Circ J*. 2010;74(11):2419-2425.
28. Pesonen E, Johnsson J, Berg A. Intimal thickness of the coronary arteries in low-birthweight infants. *Acta Paediatr*. 2006;95(10):1234-1238.

29. Gunes T, Koklu E, Yikilmaz A, Ozturk MA, Akcakus M, Kurtoglu S, et al. Influence of maternal smoking on neonatal aortic intima-media thickness, serum IGF-I and IGFBP-3 levels. *Eur J Pediatr*. 2007;166(10):1039-1044.
30. Gunes T, Akin MA, Canoz O, Coban D, Ozcan B, Kose M, et al. Aortic intima-media thickness in nicotine-exposed rat pups during gestation and lactation period. *Eur J Pediatr*. 2011;170(10):1257-1262.
31. Leeson CP, Kattenhorn M, Morley R, Lucas A, Deanfield JE. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. *Circulation*. 2001;103(9):1264-1268.
32. Barker DJ, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. *Ann Hum Biol*. 2009;36(5):445-458.
33. Leunissen RW, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega A. Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. *JAMA*. 2009;301(21):2234-2242.
34. Langley-Evans SC, McMullen S. Developmental origins of adult disease. *Med Princ Pract*. 2010;19(2):87-98.

Tabela 1. Características maternas segundo classificação baseada no peso ao nascer, Florianópolis, Brasil, 2012.

	Baixo Peso (n=44)		AIG (n=88)		P
	Média (DV)	IC _{95%}	Média (DV)	IC _{95%}	
Idade, anos	26,4 (±6,8)	24,34-28,47	25,4 (±6,4)	24,07-26,79	0,420 ^a
Peso materno, kg	56,2 (±12,6)	52,39-60,05	62,3 (±12,2)	59,77-64,94	0,008 ^a
Altura materna, m	1,59 (±0,08)	1,56-1,61	1,61 (±0,07)	1,60-1,63	0,508 ^a
Paridade	1,89 (±1,22)	1,51-2,26	1,78 (±0,99)	1,57-1,99	0,998 ^b

Abreviações: AIG, adequado para idade gestacional; DV, desvio padrão; IC, intervalo de confiança.

^a Teste t de Student não pareado

^b Teste U de Mann-Whitney

Tabela 2. Características maternas segundo classificação baseada no peso ao nascer, Florianópolis, Brasil, 2012.

	Baixo Peso (n=44)		AIG (n=88)		p
	n (%)	IC _{95%}	n (%)	IC _{95%}	
Cor da pele					0,677 ^a
branca	38 (86,4%)	0,75-0,97	71 (80,7%)	0,72-0,89	
parda	3 (6,8%)	-0,01-0,14	7 (8,0%)	0,02-0,14	
preta	3 (6,8%)	-0,01-0,14	10 (11,3%)	0,05-0,18	
Estado civil					0,130 ^a
com companheiro	34 (77,3%)	0,64-0,90	77 (87,5%)	0,80-0,94	
sem companheiro	10 (22,7%)	0,10-0,36	11 (12,5%)	0,05-0,19	
Anos de estudo					0,150 ^b
≥12 anos	6 (13,6%)	0,03-0,24	12 (13,6%)	0,06-0,21	
9-11 anos	17 (38,6%)	0,24-0,54	49 (55,7%)	0,45-0,66	
5-8 anos	16 (36,4%)	0,22-0,51	21 (23,9%)	0,15-0,33	
0-4 anos	5 (11,4%)	0,02-0,21	6 (6,8%)	0,01-0,12	
Renda per capita					0,981 ^b
1º quartil	12 (0,14-0,43)	0,14-0,43	21 (0,15-0,33)	0,15-0,33	
2º quartil	8 (0,07-0,31)	0,07-0,31	26 (0,20-0,40)	0,20-0,40	
3º quartil	12 (0,14-0,43)	0,14-0,43	18 (0,12-0,29)	0,12-0,29	
4º quartil	10 (0,10-0,37)	0,10-0,37	22 (0,16-0,35)	0,16-0,35	
IMC materno					0,081 ^a
<18,5	8 (18,2%)	0,06-0,30	7 (8,0%)	0,02-0,14	
≥18,5	36 (81,8%)	0,69-0,93	81 (92,0%)	0,86-0,99	
Tabagismo atual					<0,001 ^a
Não	29 (65,9%)	0,51-0,80	81 (92,1%)	0,86-0,98	
Sim	15 (34,1%)	0,19-0,49	7 (7,9%)	0,02-0,14	
Diabetes melito					1,000 ^a
Não	43 (97,7%)	0,93-1,02	86 (97,3%)	0,94-1,00	
Sim	1 (3,3%)	-0,02-0,07	2 (3,3%)	-0,00-0,05	
HAS					0,796 ^a
Não	41 (93,2%)	0,85-1,00	83 (94,3%)	0,89-0,99	
Sim	3 (6,8%)	-0,00-0,15	5 (5,7%)	0,00-0,11	
Nº de consultas pré-natal					0,577 ^a
≥ 6 consultas	31 (70,5%)	0,56-0,84	66 (75,0%)	0,66-0,84	
< 6 consultas	13 (29,5%)	0,15-0,44	22 (25,0%)	0,16-0,34	
Tipo de parto					0,105 ^a
Normal	30 (68,2%)	0,54-0,83	47 (53,4%)	0,43-0,64	
Cesariana	14 (31,8%)	0,17-0,46	41 (46,6%)	0,36-0,57	

Abreviações: AIG, adequado para idade gestacional; IC, intervalo de confiança; HAS, hipertensão arterial sistêmica

^a Teste Qui-quadrado

^b Teste Qui-quadrado de tendência linear

Tabela 3. Dados neonatais referentes aos CASOS E CONTROLES, Florianópolis, Brasil, 2012.

	CASOS-BP (n=44)		CONTROLES-AIG (n=88)		p
	Média (DV)	IC _{95%}	Média (DV)	IC _{95%}	
PN, g	2308 (±27)	2254-2363	3399 (±30)	3341-3458	<0,001 ^a
Comprimento, cm	44,9 (±1,3)	44,50-45,30	49,3 (±1,5)	48,99-49,63	<0,001 ^b
PC, cm	31,7 (±1,1)	31,36-32,-4	34,7 (±1,3)	34,37-34,93	<0,001 ^b
IG, sem	38,4 (±1,0)	38,07-38,67	39,7 (±0,9)	39,48-39,87	<0,001 ^b

Abreviações: BP, baixo peso; AIG, adequado para idade gestacional; DV, desvio padrão; IC, intervalo de confiança; PN, peso de nascimento; PC, perímetro cefálico; IG, idade gestacional.

^a Teste U de Mann-Whitney

^b Teste t de Student não pareado

Tabela 4. Resultados da espessura médio-intimal média e máxima, espessura médio-intimal média ajustada pelo peso e estatura e diâmetro da aorta entre CASOS E CONTROLES, Florianópolis, Brasil, 2012.

	CASOS(n = 44) Baixo Peso		CONTROLES(n = 88) AIG		p ^a
	Média (DV)	IC _{95%}	Média (DV)	IC _{95%}	
EMla média(mm)	0,22 (±0,14)	0,18-0,26	0,23 (±0,15)	0,20-0,26	0,500
EMla máxima(mm)	0,27 (±0,17)	0,22-0,32	0,28 (±0,18)	0,25-0,32	0,309
Diâmetro da aorta(mm)	4,06 (±0,49)	3,91-4,20	4,55 (±0,60)	4,42-4,68	<0,001
EMla média(mm)/PN(kg)	0,10 (±0,06)	0,08-0,11	0,07 (±0,05)	0,06-0,08	<0,001
EMla máxima(mm)/PN(kg)	0,12 (±0,07)	0,09-0,14	0,08 (±0,05)	0,07-0,09	<0,001
EMla média(mm)/comp.(m)	0,49 (±0,31)	0,39-0,58	0,47 (±0,31)	0,40-0,54	0,039
EMla max.(mm)/comp.(m)	0,60 (±0,38)	0,48-0,71	0,58 (±0,36)	0,50-0,65	0,282

Abreviações: DV, desvio padrão; IC_{95%}, intervalo de confiança; SC, Santa Catarina; EMla, espessura médio-intimal aórtica; PN, peso de nascimento; max., máxima; comp., comprimento.

^a Teste U de Mann-Whitney

Tabela 5. Razão de chances bruta e ajustada, IC_{95%} e valor de p para associação entre baixo peso e variáveis relacionadas, Florianópolis, Brasil, 2012.

Variável	Categorias	OR bruta (IC 95%)	p	OR ajustada (IC 95%)	p
IG (sem)		0,26 (0,16-0,42)	<0,001	0,23 (0,13-0,41)	<0,001
Tabagismo atual			<0,001		0,013
	Não	1,00		1,00	
	Sim	5,99 (2,22-16,15)		5,18 (1,42-18,84)	
IMC			0,065		0,187
	≥18,5	1,00		1,00	
	<18,5	0,92 (0,84-1,00)		0,93 (0,84-1,04)	
Anos de estudo			0,081		0,039
	≥ 8 anos	1,00		1,00	
	< 8 anos	2,10 (0,91-4,84)		3,53 (1,07-11,69)	
EMÍa / PN			0,008		0,049
	Normal	1,00		1,00	
	Alterada	3,02 (1,33-6,88)		3,02 (1,01-9,11)	
Estado civil			0,135	EXCLUÍDO ^a	
	C/ companheiro	1,00			
	S/ companheiro	2,06 (0,80-5,30)			
Idade materna			0,134	EXCLUÍDO ^a	
	20-34 anos	1,00			
	<19 e >35 anos	1,82 (0,83-4,00)			
Nº consultas pré-natal		0,85 (0,74-0,99)	0,034	EXCLUÍDO ^a	
Tipo de parto			0,107	EXCLUÍDO ^a	
	Normal	1,00			
	Cesariana	0,53 (0,25-1,140)			

Abreviações: IC_{95%}, intervalo de confiança; OR, razão de chances; IG, idade gestacional; sem, semanas; EMÍa, espessura médio-intimal aórtica; PN, peso ao nascimento; C/, com; S/, sem.

^a Variáveis com p>0,20 no modelo ajustado foram excluídas.

PARTE III – REFERÊNCIAS, APÊNDICES E ANEXOS

REFERÊNCIAS

1. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996;87(2):163-8.
2. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization; 2011.
3. Gluckman PD, Hanson MA, Mitchell MD. Developmental origins of health and disease: reducing the burden of chronic disease in the next generation. *Genome Med.* 2010;2(2):14.
4. Joss-Moore LA, Lane RH. The developmental origins of adult disease. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21(2):230-4.
5. Leon DA, Lithell HO, Vâgerö D, Koupilová 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;317(7153):241-5.
6. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ.* 2001;322(7292):949-53.
7. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond).* 1998;95(2):115-28.
8. Barker DJ, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol.* 2002;31(6):1235-9.
9. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 1993;362(6423):801-9.
10. Sary HC. Lipid and macrophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(5 Suppl):1297S-306S.

11. Singhal A. The early origins of atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 2009;646:51-8.
12. Pesonen E, Johnsson J, Berg A. Intimal thickness of the coronary arteries in low-birthweight infants. *Acta Paediatr.* 2006;95(10):1234-8.
13. Fanaroff AA, Martin RJ, Walsh MC. Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 9th ed. St. Louis: Mosby; 2010. 2008 p.
14. Frankel S, Elwood P, Sweetnam P, Yarnell J, Smith GD. Birthweight, body-mass index in middle age, and incident coronary heart disease. *Lancet.* 1996;348(9040):1478-80.
15. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;185(1-2):93-8.
16. Painter RC, de Rooij SR, Hutten BA, Bossuyt PM, de Groot E, Osmond C, et al. Reduced intima media thickness in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Atherosclerosis.* 2007;193(2):421-7.
17. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 1989;2(8663):577-80.
18. Gillman MW. Epidemiological challenges in studying the fetal origins of adult chronic disease. *Int J Epidemiol.* 2002;31(2):294-9.
19. Skilton MR, Evans N, Griffiths KA, Harmer JA, Celermajor DS. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet.* 2005;365(9469):1484-6.
20. Koklu E, Kurtoglu S, Akcakus M, Koklu S, Buyukkayhan D, Gumus H, et al. Increased aortic intima-media thickness is related to lipid profile in newborns with intrauterine growth restriction. *Horm Res.* 2006;65(6):269-75.

21. Koklu E, Ozturk MA, Gunes T, Akcakus M, Kurtoglu S. Is increased intima-media thickness associated with preatherosclerotic changes in intrauterine growth restricted newborns? *Acta Paediatr.* 2007;96(12):1858; author reply 9.
22. McGill HC, McMahan CA, Herderick EE, Tracy RE, Malcom GT, Zieske AW, et al. Effects of coronary heart disease risk factors on atherosclerosis of selected regions of the aorta and right coronary artery. PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(3):836-45.
23. Järvisalo MJ, Jartti L, Näntö-Salonen K, Irjala K, Rönnemaa T, Hartiala JJ, et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation.* 2001;104(24):2943-7.
24. Santos RD, Nasir K. Insights into atherosclerosis from invasive and non-invasive imaging studies: Should we treat subclinical atherosclerosis? *Atherosclerosis.* 2009. p. 349-56.
25. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986;74(6):1399-406.
26. Koklu E, Ozturk MA, Kurtoglu S, Akcakus M, Yikilmaz A, Gunes T. Aortic intima-media thickness, serum IGF-I, IGFBP-3, and leptin levels in intrauterine growth-restricted newborns of healthy mothers. *Pediatr Res.* 2007;62(6):704-9.
27. Junqueira LCU, Carneiro J. *Histologia básica.* 11^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. 542 p.
28. Touboul JP, Crouse JR. *Intima-media thickness and atherosclerosis: predicting the risk?* 1st ed. New York: Informa Healthcare; 1997.
29. Henriksen T, Clausen T. The fetal origins hypothesis: placental insufficiency and inheritance versus maternal malnutrition in well-nourished populations. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(2):112-4.

30. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 1987;65(5):663-737.
31. Rosemberg A. The IUGR Newborn. *Seminars in Perinatology.* 2008;32:219-24.
32. Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2011;41(6):158-76.
33. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5 Suppl):1344S-52S.
34. World Health Organization. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control.* Geneva: World Health Organization; 2011.
35. Khan OA, Chau R, Bertram C, Hanson MA, Ohri SK. Fetal origins of coronary heart disease-implications for cardiothoracic surgery? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27(6):1036-42.
36. Thompson RF, Einstein FH. Epigenetic basis for fetal origins of age-related disease. *J Womens Health (Larchmt).* 2010;19(3):581-7.
37. Langley-Evans SC, McMullen S. Developmental origins of adult disease. *Med Princ Pract.* 2010;19(2):87-98.
38. Levy-Marchal C, Jaquet D. Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Pediatr Diabetes.* 2004;5(3):147-53.
39. Okada T. Developmental origins of cardiovascular disease: cholesterol metabolism and higher carotid artery intima-media thickness in young adults born small for gestational age. *Circ J.* 2010;74(11):2299-300.
40. Stanner SA, Bulmer K, Andrès 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;315(7119):1342-8.

41. Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Am J Hum Biol.* 2007;19(1):1-19.
42. Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD, Hanson MA. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatr Res.* 2007;61(5 Pt 2):5R-10R.
43. 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;14(4):258-64.
44. Huxley R, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, Rich-Edwards J, Smith GD, et al. Is birth weight a risk factor for ischemic heart disease in later life? *Am J Clin Nutr.* 2007;85(5):1244-50.
45. Ozaki T, Nishina H, Hanson MA, Poston L. Dietary restriction in pregnant rats causes gender-related hypertension and vascular dysfunction in offspring. *J Physiol.* 2001;530(Pt 1):141-52.
46. Gale CR, Jiang B, Robinson SM, Godfrey KM, Law CM, Martyn CN. Maternal diet during pregnancy and carotid intima-media thickness in children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(8):1877-82.
47. Langley-Evans SC, Phillips GJ, Jackson AA. In utero exposure to maternal low protein diets induces hypertension in weanling rats, independently of maternal blood pressure changes. *Clin Nutr.* 1994;13(5):319-24.
48. Christian P, Stewart CP. Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease. *J Nutr.* 2010;140(3):437-45.
49. Lau C, Rogers JM, Desai M, Ross MG. Fetal programming of adult disease: implications for prenatal care. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):978-85.

50. Gunes T, Akin MA, Canoz O, Coban D, Ozcan B, Kose M, et al. Aortic intima-media thickness in nicotine-exposed rat pups during gestation and lactation period. *Eur J Pediatr*. 2011;170(10):1257-62.
51. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental plasticity and human disease: research directions. *J Intern Med*. 2007;261(5):461-71.
52. Barker DJ. A new model for the origins of chronic disease. *Med Health Care Philos*. 2001;4(1):31-5.
53. Barker DJ. Fetal programming of coronary heart disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13(9):364-8.
54. Neu J, Hauser N, Douglas-Escobar M. Postnatal nutrition and adult health programming. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007;12(1):78-86.
55. Forsén T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Teramo K, Osmond C, Barker DJ. Mother's weight in pregnancy and coronary heart disease in a cohort of Finnish men: follow up study. *BMJ*. 1997;315(7112):837-40.
56. 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;85(4):1401-6.
57. Nijland MJ, Ford SP, Nathanielsz PW. Prenatal origins of adult disease. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008;20(2):132-8.
58. Leunissen RW, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega A. Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. *JAMA*. 2009;301(21):2234-42.
59. Barker DJ, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. *Ann Hum Biol*. 2009;36(5):445-58.
60. Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet*. 2002;360(9334):659-65.
61. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002;105(5):546-9.

62. Norman M. Low birth weight and the developing vascular tree: a systematic review. *Acta Paediatr.* 2008;97(9):1165-72.
63. Leeson CP, Kattenhorn M, Morley R, Lucas A, Deanfield JE. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. *Circulation.* 2001;103(9):1264-8.
64. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1997;96(5):1432-7.
65. Martyn CN, Gale CR, Jespersen S, Sherriff SB. Impaired fetal growth and atherosclerosis of carotid and peripheral arteries. *Lancet.* 1998;352(9123):173-8.
66. Brodzki J, Länne T, Marsál K, Ley D. Impaired vascular growth in late adolescence after intrauterine growth restriction. *Circulation.* 2005;111(20):2623-8.
67. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML. Birth weight and carotid intima-media thickness: new perspectives from the atherosclerosis risk in young adults (ARYA) study. *Ann Epidemiol.* 2004;14(1):8-16.
68. Hovi P, Turanlahti M, Strang-Karlsson S, Wehkalampi K, Järvenpää AL, Eriksson JG, et al. Intima-media thickness and flow-mediated dilatation in the Helsinki study of very low birth weight adults. *Pediatrics.* 2011;127(2):e304-11.
69. Crispi F, Bijlens B, Figueras F, Bartrons J, Eixarch E, Le Noble F, et al. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation.* 2010;121(22):2427-36.
70. Salonen M, Tenhola S, Laitinen T, Lyyra-Laitinen T, Romppanen J, Jääskeläinen J, et al. Tracking serum lipid levels and the association of cholesterol concentrations, blood pressure and cigarette smoking with carotid artery intima-media thickness in young adults born small for gestational age. *Circ J.* 2010;74(11):2419-25.
71. Skilton MR, Viikari JS, Juonala M, Laitinen T, Lehtimäki T, Taittonen L, et al. Fetal growth and preterm birth influence

- cardiovascular risk factors and arterial health in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(12):2975-81.
72. Cheung YF, Wong KY, Lam BC, Tsoi NS. Relation of arterial stiffness with gestational age and birth weight. *Arch Dis Child.* 2004;89(3):217-21.
73. Lo Vasco VR, Salmaso R, Zanardo V, Businaro R, Visentin S, Trevisanuto D, et al. Fetal aorta wall inflammation in ultrasound-detected aortic intima/media thickness and growth retardation. *J Reprod Immunol.* 2011;91(1-2):103-7.
74. Koklu E, Kurtoglu S, Akcakus M, Yikilmaz A, Coskun A, Gunes T. Intima-media thickness of the abdominal aorta of neonate with different gestational ages. *J Clin Ultrasound.* 2007;35(9):491-7.
75. Cosmi E, Visentin S, Fanelli T, Mautone AJ, Zanardo V. Aortic intima media thickness in fetuses and children with intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2009;114(5):1109-14.
76. Zanardo V, Fanelli T, Weiner G, Fanos V, Zaninotto M, Visentin S, et al. Intrauterine growth restriction is associated with persistent aortic wall thickening and glomerular proteinuria during infancy. *Kidney Int.* 2011;80(1):119-23.
77. Trevisanuto D, Avezzù F, Cavallin F, Doglioni N, Marzolo M, Verlato F, et al. Arterial wall thickness and blood pressure in children who were born small for gestational age: correlation with umbilical cord high-sensitivity C-reactive protein. *Arch Dis Child.* 2010;95(1):31-4.
78. Gunes T, Koklu E, Yikilmaz A, Ozturk MA, Akcakus M, Kurtoglu S, et al. Influence of maternal smoking on neonatal aortic intima-media thickness, serum IGF-I and IGFBP-3 levels. *Eur J Pediatr.* 2007;166(10):1039-44.
79. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol.* 2010;37(2):339-54.
80. APGAR V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg.* 1953;32(4):260-7.

81. Lynch E, Liu K, Spring B, Hankinson A, Wei GS, Greenland P. Association of ethnicity and socioeconomic status with judgments of body size: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Epidemiol.* 2007;165(9):1055-62.
82. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico. 2010 [acesso em 02 fevereiro 2011]. Disponível em: www.censo2010.ibge.gov.br/resultados_do_censo2010.php
83. Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Tálamo C, Halbert RJ, Moreno D, Lopez MV, et al. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010;23(1):29-35.
84. Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr.* 1978;93(1):120-2.
85. Fanaroff AA, Martin RJ, Walsh MC. Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant. 9 ed: Mosby; 2010. 2008 p.
86. Ximenes F, Oliveira M. A influência da idade materna sobre as condições perinatais. *RBPS.* 2004;17(2):56-60.
87. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization; 2000.
88. Barros FC, Gigante DP, Horta BL, Victora CG. Educação e trabalho na coorte de nascimentos de 1982 a 2004-5, Pelotas, RS. *Rev Saúde Pública* [online]. 2008;42(suppl.2):16-25.
89. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas, Área Técnica de Saúde da Mulher. Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada - manual técnico. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
90. Ishizu T, Ishimitsu T, Yanagi H, Seo Y, Obara K, Moriyama N, et al. Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. *Heart Vessels.* 2004;19(4):189-95.

91. Jourdan C, Wühl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens*. 2005;23(9):1707-15.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE,
ESCLARECIDO E REVOGÁVEL

Título do Trabalho: “Espessamento médio-intimal da aorta segundo peso ao nascer: estudo tipo caso-controle”

Senhores Pais:

Por favor, leiam atentamente as instruções abaixo antes de decidirem se desejam participar do estudo e se o Senhor(a) concorda que seu(sua) filho(a) participe do presente estudo

Eu, _____

confirmando que a Dra. Monica Akemi de Souza Kurahayashi dos Reis discutiu comigo este estudo. Eu compreendi que:

1. Este estudo é parte do trabalho de mestrado da pesquisadora Dra. Monica Akemi de Souza Kurahayashi dos Reis.

2. O objetivo deste estudo é verificar se os bebês que nascem com baixo peso tem a parede da artéria aorta mais grossa. Para comprovarmos essa hipótese, vamos examinar e medir, por meio de exame de ultrassonografia, a espessura da parede da aorta. Esse exame será realizado no bebê durante a sua internação na maternidade. Esse exame é indolor e não oferece riscos ao seu bebê. Esse espessamento aumentado pode estar relacionado com uma maior chance de doença nas artérias na vida adulta.

Com os resultados da pesquisa, vamos aconselhar de forma preventiva, os pais de bebês com espessamento aumentado, enfatizando em cada fase da criança a busca por hábitos de vida mais saudáveis.

3. A minha participação e do meu(minha) filho(a) na pesquisa implica em eu responder a algumas perguntas sobre a minha saúde e pré-natal e a pesquisadora irá examinar e anotar os dados que interessam para a pesquisa além de utilizar dados do prontuário. Fui esclarecido(a) de que não haverá risco ou desconfortos relacionados à pesquisa.

4. Eu autorizo os pesquisadores desta pesquisa a utilizar fotos e imagens do ultrassom, desde que em nenhum momento apareça a imagem de forma que a criança possa ser identificada. Fui esclarecido também de que estas imagens serão utilizadas somente para esta pesquisa e serão guardadas em local seguro, sob a responsabilidade do pesquisador, durante cinco anos e que, somente as pessoas envolvidas diretamente com a pesquisa terão acesso a elas.

5. O HU e a Maternidade Carmela Dutra também estão interessados no presente estudo e já deram a permissão por escrito para que esta pesquisa seja realizada. Porém minha participação e de

meu(minha) filho(a), ou não, no estudo não implicará em nenhum benefício ou restrição de qualquer ordem para meu(minha) filho(a) ou para mim.

6. Eu também sou livre para não participar desta pesquisa se não quiser. Isto não implicará em quaisquer prejuízos pessoais ou no atendimento de meu filho(a). Além disto, estou ciente de que em qualquer momento, ou por qualquer motivo, eu ou minha família podemos desistir de participar da pesquisa.

7. Estou ciente de que o meu nome e o do meu filho não serão divulgados e que somente as pessoas diretamente relacionadas à pesquisa terão acesso aos dados e que todas as informações serão mantidas em segredo e somente serão utilizados para este estudo.

8. Se eu tiver alguma dúvida a respeito da pesquisa, eu posso entrar em contato com a Dra. Monica Reis pelos telefones (cel: 8825-5009/ HU: 3721-8033/ HIJG: 3251-9135) ou com o Comitê de Ética em Pesquisa com seres Humanos (3721-9206).

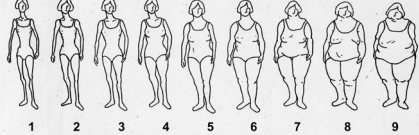
9. Eu concordo em participar deste estudo.

Nome e assinatura do responsável legal pela criança

Entrevistador:

Data:

APÊNDICE B – FORMULÁRIO DE PESQUISA

Formulário nº _____ Dia _____ Hora _____	HU() MCD()
Dados Maternos	
Nome materno: _____ Prontuário: _____	
Endereço: _____	
Telefones (res./cel./parente/vizinho): _____	
Idade (anos): _____ Peso antes (kg): _____ Altura (m): _____ cor: _____	
IMC antes gestação: _____ Classificação: _____	
Estado civil: <input type="checkbox"/> solteira <input type="checkbox"/> casada <input type="checkbox"/> união estável <input type="checkbox"/> separada <input type="checkbox"/> viúva	
Profissão materna: _____	
Escolaridade maternal (anos de estudo): _____ anos Gesta ____ Para ____ Aborto ____	
DUM _____ Número consultas pré-natal: _____	
Percepção corporal da Puérpera antes da gravidez:	
	Tabagismo materno: <input type="checkbox"/> nunca fumou <input type="checkbox"/> ex-fumante <input type="checkbox"/> fumante LEVE (≤ 10 c/dia) <input type="checkbox"/> fumante MODERADO (11-20 c/dia) <input type="checkbox"/> fumante PESADO (≥ 21 c/dia) nº cigarros/dia: _____
Diabetes melito: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	
Tratou? <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não com: <input type="checkbox"/> dieta apenas <input type="checkbox"/> dieta + medicamento	
Hipertensão arterial: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não Diagnosticada em relação à gestação: <input type="checkbox"/> antes <input type="checkbox"/> durante	
Tratou? <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não Qual medicamento? _____	
Renda familiar mensal total: R\$ _____	
Quantas pessoas habitam o domicílio? _____ adultos _____ crianças	
Dados do Parto e RN	
DN: ____/____/____ Hora: ____: ____ sexo: <input type="checkbox"/> Masc <input type="checkbox"/> Fem	
Tipo Parto: <input type="checkbox"/> vaginal <input type="checkbox"/> cesariana APGAR: ____ ¹ min ____ ⁵ min	
Idade gestacional (semanas): ____ Método: <input type="checkbox"/> DUM <input type="checkbox"/> CAPURRO <input type="checkbox"/> USG	
Classificação: <input type="checkbox"/> AIG <input type="checkbox"/> PIG	
Peso (g): _____ Comprimento (cm): _____ PC (cm): _____	
Dados de Imagem	
EMla (mm): _____	
EMla ajustada pelo peso (mm/kg): _____	
Diâmetro da aorta: _____	

ANEXO A

Anexo A. Percentis suavizados do peso de nascimento (g) para idade gestacional (adaptação da Tabela de Alexander e cols.), EUA, 1991.(1)

Idade gestacional (semanas)	Percentil 10	Percentil 90
37	2541	3755
38	2714	3867
39	2852	3980
40	2929	4060
41	2948	4094
42	2935	4096

ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS/UFSC



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

CERTIFICADO Nº 2185

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA Nº 0584-GR-99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o contido no Regimento Interno do CEPSH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.

APROVADO

PROCESSO: 2185

FR: 450515

TÍTULO: Espessamento médio-intimal aórtico segundo peso ao nascer: estudo tipo caso-controle

AUTOR: Isabela de Carlos Back Giuliano, Monica Akemi de Souza Kurabayashi dos Reis

FLORIANÓPOLIS, 17 de Outubro de 2011.

Coordenador do CEPSH/UFSC

Prof. Washington Portela de Souza
Coordenador do CEP, UFSC

ANEXO C – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA MATERNIDADE CARMELA DUTRA



**ESTADO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
MATERNIDADE CARMELA DUTRA**

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS - CEP FORMULÁRIO RELATO/PARECER DO PROJETO

Título do Projeto: Espessamento médio-intimal aórtico segundo peso ao nascer: estudo tipo caso-controle.	
Relator:	CAE Nº: 0247.0.242.233-11
Nomes dos Pesquisadores: Dra. Mônica Akemi S. K. Reis	
Nome do Orientador: Dra. Isabela Giuliano	
Instituição de Origem Pesq.: UFSC	Linha de Pesquisa: Medicina

PROTOCOLO

1. Objetivo(s) do Estudo: Comparar o perfil de risco cardiovascular em recém-nascido a termo segundo o peso ao nascer.	
2. Material e Método	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos
3. Número de Indivíduos e Método de Seleção	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos
4. Medidas a Serem Obtidas	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos
5. Forma de Armazenamento e Avaliação dos Dados – Confidencialidade	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos
6. Tempo de Duração do Estudo	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos
7. Relação Risco-benefício	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos
8. Procedimentos de Desconforto e Distresse	<input type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos <input checked="" type="checkbox"/> NSA
9. Grau de Risco	<input type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos <input checked="" type="checkbox"/> NSA
10. Compensação/Arranjos Financeiros / Orçamento	<input type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input checked="" type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos

Floresópolis, 09/09/11

Adriano Beluchi
Assinatura Relator / Presidente





ESTADO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
MATERNIDADE CARMELA DUTRA

Título do Projeto: Espessamento médio-intimal aórtico segundo peso ao nascer: estudo tipo caso-control.
Nomes dos Pesquisadores: Dra. Mônica Akemi S. K. Reis

11. Indenização	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos
12. Folha de Rosto	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos
13. Documentos Anexos: Declarações de	<input type="checkbox"/> Autorização dos Chefes de Serviço <input checked="" type="checkbox"/> Cumprir Resol 196 <input type="checkbox"/> Entrega cópia pesquisa digital e escrita <input type="checkbox"/> Currículo pesquisador (Lates referenciado)

TCLE

1. Informações ao indivíduo a ser pesquisado (incluindo todo o procedimento, medidas a serem obtidas, riscos e benefícios e, desconforto).	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos <input type="checkbox"/> NSA
2. Uso da linguagem para escrever o Formulário de Consentimento.	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos <input type="checkbox"/> NSA
3. Acompanhamento assistencial. Permissão de desistência	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos <input type="checkbox"/> NSA
4. Produção de fotografias, filmagens, etc. Verificar se houve permissão para obtenção destes e, a forma de sigilo do material (e.g. fotos).	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos <input type="checkbox"/> NSA
5. Elaboração de questionários / Protocolo de pesquisa	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos

Comentários:

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa:

<input checked="" type="checkbox"/> APROVADO	<input type="checkbox"/> COM PENDÊNCIA. Prazo máximo para correções: 60 dias.
<input type="checkbox"/> RETIRADO	<input type="checkbox"/> APROVADO E ENCAMINHADO A CONEP/MS
<input type="checkbox"/> REPROVADO	

Florianópolis, 09/09/11


 Assinatura Relator / Presidente



ANEXO D – NORMAS DO PERIÓDICO PEDIATRICS PARA
PUBLICAÇÃO DE ARTIGOS CIENTÍFICOS
(INSTRUÇÕES AOS AUTORES)

Author Guidelines

Pediatrics is the official peer-reviewed journal of the American Academy of Pediatrics. Pediatrics publishes original research, clinical observations, and special feature articles in the field of pediatrics, as broadly defined. Contributions pertinent to pediatrics are also included from related fields such as nutrition, surgery, dentistry, public health, child health services, human genetics, basic sciences, psychology, psychiatry, education, sociology, and nursing.

The journal, published monthly, has a circulation of 66,000 and is translated into six different languages. Its 2008 impact factor was 4.789.

Pediatrics has been continuously published by the American Academy of Pediatrics since January 1948.

When submitting to Pediatrics, authors must attest that the manuscript is being submitted only to Pediatrics, that it will not be submitted elsewhere while under consideration, and that it has not been published elsewhere.

When preparing the manuscript for Pediatrics, authors must first determine the manuscript type, and then select the appropriate manuscript preparation instructions from the types listed below. Authors must also become familiar with journal style and correct preparation of figures, tables, and multimedia before submitting a manuscript.

Acceptance Criteria

Relevance to readers is of major importance in manuscript selection. Pediatrics will consider manuscripts in the following categories: reports of original research, particularly clinical research; review articles; special articles; and case reports.

Generally, all papers will be reviewed by at least two outside consultants who are selected by the editors based on their expertise in the topic of the manuscript.

A report of original research will be judged on the importance and originality of the research, its scientific strength, its clinical relevance, the clarity with which it is presented, and the number of submissions on the same topic. The decision to publish is not based on the direction of results.

Unsolicited commentaries will be considered; however, most commentaries are solicited by the editors. Case reports are of interest only when they present a new entity or illustrate a major new aspect of a

previously reported entity.

If your manuscript is accepted, the editors reserve the right to determine whether it will be published in the print edition (which includes electronic publication) or only in the electronic edition of Pediatrics.

Journal Style. All aspects of the manuscript (tables, illustrations, and references) should be prepared according to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) requirements.

Grammar, Punctuation, and Usage. Grammar, punctuation, and scientific writing style should follow the most current edition of the AMA Manual of Style.

Author Listing. All authors' names should be listed in their entirety. All authors must clearly present institutional/professional affiliations and degrees held.

Abbreviations. On the title page, authors should provide a list of abbreviations used in the paper and what they stand for. All acronyms in the text should be expanded at first mention, followed by the abbreviation in parentheses. The acronym may appear in the text thereafter. Acronyms may be used in the abstract if they occur 3 or more times therein. Generally, abbreviations should be limited to those defined in the AMA Manual of Style, current edition. Uncommon abbreviations should be listed at the beginning of the article.

Keywords. Authors should provide keywords on the title page and use Medical Subject Headings (MeSH) terms as a guide. Visit: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>

Units of Measure. Authors should use Système International (SI)^{2,3} values.

Proprietary Products. Authors should use nonproprietary names of drugs or devices unless mention of a manufacturer is pertinent to the discussion. If a proprietary product is cited, the name and location of the manufacturer must also be included.

References. Authors are responsible for the accuracy of references. Citations should be numbered in the order in which they appear in the text. Review articles should be appropriately cited. Reference style should follow that of the AMA Manual of Style, current edition. Abbreviated journal names should reflect the style of Index Medicus. Visit: <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>

Manuscript Preparation

Manuscripts should be prepared according to ICMJE guidelines.⁴ Refer to the following “article types” for specific guidelines on

preparing a manuscript.

Regular articles require a structured abstract. Label each section of the structured abstract with the appropriate subheading. Case Reports, Reviews, and Special Articles require short, unstructured abstracts. Commentaries do not require abstracts.

Research or project support should be acknowledged as a footnote on the title page. Technical and other assistance should be identified on the title page.

Authors submitting manuscripts or letters to the editor involving adverse drug or medical device events or product problems should also report these to the appropriate governmental agency.

Title Page

The title page must include author names, degrees, and institutional/professional affiliations, a short title, abbreviations, keywords, financial disclosure, and conflict of interest. Please include the contact information for the corresponding author (eg, address, telephone, fax, and e-mail address).

Title lengths should be kept to 15 words or 97 characters (including spaces) for all submissions, regardless of article type.

Contributor's Statement Page

All submissions must contain a contributor's statement page, directly following the title page.

An "author" is generally considered to be someone who has made substantive intellectual contributions to a published study and is required to meet the following criteria:

1) Substantial contributions to conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data.

2) Drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and 3) Final approval of the version to be published.

Acquisition of funding, collection of data, or general supervision of the research group alone does not constitute authorship. All persons designated as authors should qualify for authorship, and all those who qualify should be listed. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content.

All contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in an acknowledgments section. Because readers may infer their endorsement of the data and conclusions, these persons must give written permission to be acknowledged.

Article Types

Regular Articles

Abstract length: 250 words or fewer Article length: 3,000 words or fewer

NOTE: Abstracts and References are not included in the 3,000 word count.

Regular articles are original research contributions that aim to change clinical practice or the understanding of a disease process. Regular articles include but are not limited to clinical trials, interventional studies, cohort studies, case-control studies, epidemiologic assessments, and surveys. Components of a Regular Article include:

- **What's Known, What's New** Brief summaries on the topic of "What's Known on this Subject" and "What This Study Adds", each limited to 40 words. For this section please use precise and accurate language. For manuscripts accepted as regular articles, the "What's Known on This Subject" and "What This Study Adds" summaries will become a highly visible part of your published paper, with prominence on the first page. Moreover, these summaries will also be highlighted and presented in other areas of the journal, namely Pediatrics Digest. It is therefore paramount that you enter language of the same caliber as the rest of your paper.

- **Structured Abstract** A structured abstract must include headings such as Objective, Patients and Methods, Results, and Conclusions. The objective should clearly state the hypothesis; patients and methods, inclusion criteria and study design; results, the outcome of the study; and conclusions, the outcome in relation to the hypothesis and possible directions of future study.

- **Introduction** A 1- to 2-paragraph introduction outlining the wider context that generated the study and the hypothesis.

- **Patients and Methods** A "Patients and Methods" section detailing inclusion criteria and study design to ensure reproducibility of the research.

- **Discussion** An expanded discussion highlighting antecedent literature on the topic and how the current study changes the perception of a disease process.

- **Conclusion** A concluding paragraph presenting the impact of the study and possible new research directions on the subject.

Clinical Trials

Pediatrics requires authors to disclose whether or not an article

reports the results of a clinical trial. If authors report the results of a clinical trial, they must affirm that the study has been registered at www.clinicaltrials.gov or another qualified national or international registry prior to the enrollment of the first subject. Current information on requirements and appropriate registries is available at www.icmje.org/faq.pdf. The trial registration number must be listed on the title page of the manuscript. Authors are also required to complete the Consort Form (<http://mc.manuscriptcentral.com/pediatrics>) and submit it along with the initial submission of their manuscript. In our submission system, this form is found under “Instructions and Forms.” It can be reached directly at <http://mc.manuscriptcentral.com/societyimages/pediatrics/Consort%20Form.pdf>.

Review Articles

Abstract length: 250 words or fewer Article length: 4,000 words or fewer

Review Articles combine and/or summarize data from the knowledge base of a topic. These articles can include systematic reviews and meta-analyses. Structured abstracts for systematic reviews are recommended and headings should include: Context, Objective, Data Sources, Study Selection, Data Extraction, Results, and Conclusions (see Iverson et al [pp22-23]).

Systematic Reviews and Meta-Analyses

Reports of systematic reviews and meta-analyses should use the PRISMA statement (<http://www.prisma-statement.org/>) as a guide, and include a completed PRISMA checklist and flow diagram to accompany the main text. Blank templates of the checklist and flow diagram can be downloaded from the PRISMA Web site (<http://www.prisma-statement.org/statement.htm>).

State-of-the-Art Review Articles

Abstract length: 250 words or fewer Article length: 4,000 words (max) or fewer

State-of-the-Art Review Articles are usually invited. They should be structured as follows:

- Objectives To be defined by author(s). Should pertain to one or more of the following: - Adult sequelae of the condition -Transition from pediatric to adult care for patients with the condition. -Adult-care recommendations for patients with the condition.

- **Overview** To provide a comprehensive and scholarly overview of an important clinical subject with a principal focus on developments in the past 5 years. The data sources should be as current as possible.
- **Advances in Science and Technology** To explain recent advances in science and technology that may have resulted in changes in clinical diagnosis and/or therapy in terms that teach relevant science to those who devote most of their time and effort to clinical endeavors.
- **Critical Assessments** To include critical assessments of clinical topics, emphasizing factors such as cause, prognosis, diagnosis, and prevention.
- **Perception** To describe how the perception of the disease, disease category, diagnostic approach, or therapeutic intervention has evolved in recent years.

Special Articles

Abstract length: 250 words or fewer Article length: 4,000 words or fewer

Special Articles include but are not limited to guidelines, consensus statements, and other scholarly work.

Commentaries

Abstract length: no abstract Article length: 400 to 800 words

Commentaries are opinion pieces consisting of a main point and supporting discussion. These contributions usually pertain to and are published concurrently with a specific article; the commentary serves to launch a broader discussion of a topic. Commentaries may address general issues or controversies in the field of pediatrics. While the vast majority of commentaries are solicited, we do accept unsolicited commentaries. However, unsolicited commentaries will go through the same peer-review process as other papers.

Case Reports

Abstract length: 250 words or fewer Article length: 1,600 words or fewer

Case Report articles highlight unique presentations of disease processes to expand the differential diagnosis and improve patient care. For a paper to be considered a Case Report, it must meet the following 3 criteria:

1. Challenge an existing clinical or pathophysiologic paradigm.
2. Provide a starting point for novel hypothesis-testing clinical

research. (and/or)

3. Offer a clinical “lesson” that may allow pediatric colleagues to provide improved care.

Case Report articles should be structured as follows:

- Abstract An unstructured abstract that summarizes the case(s).
- Introduction A brief introduction (recommended length, 1-2 paragraphs).
- Patient Presentation A case report section that details patient presentation, initial diagnosis, and outcome.
- Discussion A discussion section including a brief review of the relevant literature and how this case brings new understanding to the disease process.

Quality Reports

Abstract: 250 words or fewer Article: 3,000 words or fewer

Supplemental content: appropriate for figures, tables, multimedia, measurement tools.

Starting in January 2011, Pediatrics will add a new section to the journal, entitled Quality Reports, featuring reports of quality improvement projects. We invite submission of Quality Reports that add to our understanding of how to improve quality in any of the many clinical settings in which pediatrics is practiced. Reports should provide new understanding or descriptions of the change process, whether successful or unsuccessful, and include insights regarding why things worked or did not work. Descriptions of formal studies to assess whether an intervention is effective, as well as descriptions of development and testing of improvement-related tools for validity and reliability, will be better suited for the regular articles of the journal. If, however, a lesson can be learned from implementing a quality improvement process with the intent that it could lead to subsequent formal studies and hypothesis testing, then this section is appropriate for providing the initial pilot information that could lead to such a study.

Authors are expected to generally follow the Standard for Quality Improvement Reporting Excellence (SQUIRE) Guidelines for reporting their quality improvement projects. These guidelines are described in detail on the SQUIRE website at www.squire-statement.org. Authors should note that the basic structure of a quality report will mirror the rest of the journal, using the IMRaD (Introduction, Methods, Results, Discussion) format. The SQUIRE guidelines suggest specific areas that

need to be addressed in each section, with recognition that every report will have different areas of emphasis.

The following is a very brief description of the sections of a quality report; authors should refer to the full SQUIRE report at www.squire-statement.org

- Introduction: Why did you start? Summarizes background, local problem and local setting, and specific aim(s) of project
- Methods: What did you do? Describes ethical aspects, contextual issues, the intervention itself, implementation and evaluation plan, analysis
- Results: What did you find? Describes the actual course of the intervention, changes in process and outcomes, degree of success, problems and failures, lessons learned
- Discussion: What do the findings mean? Summarizes findings and considers factors that may have affected the outcome; includes interpretation of findings, conclusions, and next steps. Errata E-mail the editor of Pediatrics if a correction to a published manuscript should be made. If the error is an author generated error, the cost of the errata may be billed to the author.

eLetters (Letters to the Editor)

Pediatrics welcomes reader responses in the form of eLetters. As an increasing number of our subscribers now view the website on a regular basis (18 million hits each year) and in order to accelerate publication, all reader responses must be submitted online using the Pediatrics website. Letters submitted via email or regular mail to the Editorial Office will not be considered and will not be returned.

All reader responses submitted on-line will be reviewed by the editors. Letters will only be considered for articles up to three months old. If a reader response is judged by the editors to be suitable for publication, it will be posted on-line as an eLetter. The decision of whether or not to publish a reader response is at the discretion of the editors.

Criteria for Considering Publication of Reader Responses as eLetters

- We will only consider publishing reader responses that contribute substantially to the discussion of the original article to which the reader is responding. All decisions by the editors are final.
- We will not publish reader responses that are, or appear in the opinion of the editor to be, obscene, libelous, incomprehensible,

defamatory, or gratuitously rude.

- We will not publish responses that include advertising.
- We will not publish responses that address personal health questions about the respondent or family members or that give personal health information about identifiable individuals.
- We will not publish responses that lack adequate personal details, including full name, title, organization, and a functioning email address.
- We will only publish responses written in English.
- We will consider publishing responses from all readers regardless of professional background. Decisions about publication are made based on the content of the response, not the professional background of the respondent.
- Respondents are responsible for the accuracy of the content of the responses they submit and for the references they cite. Respondents should determine that the references cited say what they indicate they say. The editors will not check facts or references. Respondents accept full responsibility for the accuracy of their submission and citations.
- Respondents are responsible for determining that their response does not infringe on any third party's intellectual property rights.
- We do not edit reader responses prior to or after posting as eLetters. It is the responsibility of the respondent to use correct spelling and punctuation and to format all text, tables, and references correctly. The editors will not modify submitted responses either before or after posting the response as an eLetter.
- Selected eLetters may be chosen for publication in the indexed, on-line edition of Pediatrics as Letters to the Editor. The editors may abridge and edit an eLetter prior to publication as a Letter to the Editor in the print edition of Pediatrics without notifying or seeking approval from the author of the eLetter.

Please note: Once a response has been published on the website, you will not have the right to have it removed or edited. Pediatrics shall, however, be able to remove any eLetter at its absolute discretion.

How to Submit Reader Responses for consideration as eLetters

1. Locate the article online using the “Current Issue” or “eArchives” links (note: only articles up to three months old).
2. To respond to an article, click the “Submit an eLetter” link located in the content box to the right of the article.

How to cite an eLetter

McFadden, Michael J., Research or Yellow Journalism?[eLetter],
 Pediatrics (January 12, 2009),

<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/eletters/123/1/e74> (accessed January 12, 2009).

Figures, Tables, and Multimedia

Figures

Authors should number figures in the order in which they appear in the text. Figures include graphs, charts, photographs, and illustrations. Each figure should be accompanied by a legend that does not exceed 50 words. Use abbreviations unless these have not been expanded in the text. If a figure is reproduced from another source, authors are required to obtain permission from the copyright holder, and proof of permission must be sent to the editorial office in Burlington, VT, at initial submission. Authors are also required to provide level of magnification for histology slides. Figure arrays should be clearly labeled, preassembled, and submitted to scale according to the width and depth of a journal page (40 picas wide by 56 picas deep). Figure parts of an array should be clearly marked in capital letters in 10-point Helvetica font in the upper left-hand corner of each figure part. Figures should be submitted separately from the text file.

Technical Requirements for figures. For an original submission, authors may submit JPEG or PDF files. However, at revision, authors will need to submit higher resolution files (150-300 dpi). The following file types are acceptable: TIFF, EPS, and PDF. Pediatrics cannot accept Excel or Powerpoint files. Color files must be in CMYK (cyan, magenta, yellow, black) mode.

For more information regarding digital art submission, visit Cadmus Communications <http://cjs.cadmus.com/da/index.jsp>

Tables

Tables should be numbered in the order in which they are cited in the text and include appropriate headers. Tables should not reiterate information presented in the Results section, but rather should provide clear and concise data that further illustrate the main point. Tabular data should directly relate to the hypothesis. Table formatting should follow the most current edition of the AMA Manual of Style.

Multimedia

Pediatrics publishes supplemental content in the online article. References to online supplemental content appear in the print journal. Such data include but are not limited to tables, videos, audio files, slide shows, data sets, and Web sites. Authors are responsible for clearly

labeling such supporting information and are accountable for its accuracy. Supplemental data will not be professionally copyedited.

Videos

Pediatrics encourages the submission of videos to accompany the electronic editions of articles. Videos should be submitted in QuickTime 4.0 or higher format, and may be prepared on either a personal computer or Macintosh computer.

All videos should be submitted at the desired reproduction size and length. To avoid excessive delays in downloading the files, videos should be no more than 6MB in size, and run between 30 and 60 seconds in length. Authors are encouraged to use QuickTime's "compress" option when preparing files to help control file size. In addition, cropping frames and image sizes can significantly reduce file sizes. Files submitted can be looped to play more than once, provided file size does not become excessive.

Authors will be notified if problems exist with videos as submitted, and will be asked to modify them. No editing will be done to the videos at the editorial office—all changes are the responsibility of the author.

Video files should be named clearly to correspond with the figure they represent (ie, figure1.mov, etc). Be sure all video files have filenames that are no more than 8 characters long and include the suffix ".mov." A caption for each video should be provided (preferably in a similarly named Word file submitted with the videos), stating clearly the content of the video presentation and its relevance to the materials submitted.

IMPORTANT: One to four traditional still images from the video must be provided, along with mm:ss time indexes for each. These still images will be published in the print edition of the article and will act as thumbnail images in the electronic edition that will link to the full video file. Please indicate clearly in your text whether a figure has a video associated with it, and be sure to indicate the name of the corresponding video file. A brief figure legend should also be provided.

Technical Requirements

For text, use PDF, RTF, or Word files; for figures, JPEG or PDF files; for figure legends, Word or RTF files; for tables, Word, Excel, HTML, or PDF files (one table per file); for videos, QuickTime (version 4.0 or higher) or MPEG files; for video legends, Word or RTF files; for audio files, MP3 or WAV files; for slide shows, Powerpoint; and for

Web sites, provide a complete list of files and the name of the main page in HTML, PDF, JPEG, BMP, plain text, or Excel.

Supplements to Pediatrics The proceedings of sponsored meetings can be accepted as supplements to Pediatrics.

Supplements to Pediatrics must contain material pertinent to a pediatric audience. Supplement Costs

- The cost to sponsor a printed supplement to Pediatrics is \$975 per page. This estimate includes all costs for production, copyediting, press, distribution and postage, and online production and hosting of the supplement. A budget contract estimate will be issued for your approval prior to scheduling. Also included are 100 complimentary copies of the supplement. Additional printed copies can be purchased by contacting Alain Park, Managing Editor, at apark@aap.org.

- We offer the option of publishing online-only supplements to Pediatrics. The submission and production processes are exactly the same as those supplements that are published both in print and online. The difference is that no copies of the supplement are printed—thereby eliminating costs associated with printing and postage. The cost to sponsor an online-only supplement is \$485 per page.

- A 50% deposit is required at budget contract and scheduling. Conceptual Approval Approval of the topic of a supplement must be obtained from Virginia A. Moyer, MD, MPH, Deputy Editor, prior to submission. To facilitate this process, we ask for a brief letter outlining the supplement, a proposed table of contents listing titles and authors of prospective papers, and a statement describing who will underwrite the cost of the supplement. This material should be sent to the deputy editor [peditriacs-editorial@bcm.edu] during the planning stages of the supplement, ideally several months prior to submission (Please note: Pediatrics does not accept supplements financed by for-profit corporations if the topics in the supplement bear close relation to the products sold by the corporation). Submission Requirements

- To submit the supplement after conceptual approval, please send 4 hard copies, plus a CD-ROM, of the entire supplement to the deputy editor at our Houston editorial office (see page 15). Our production team can accept material prepared using Microsoft Word or any of the commonly used word processing programs. Material appearing in Pediatrics is subject to editorial standards specified by the most current edition of the AMA Manual of Style.

- Once the supplement is received by the deputy editor, it is sent out in its entirety to reviewers. If the supplement is provisionally

accepted, revisions may be required.

- We estimate 120 days from final acceptance to publication. This time can vary depending on the number of other supplements in production and the length of your supplement.

Manuscript Submission

Pediatrics requires that all manuscripts be submitted electronically.⁵ To submit a manuscript, please follow the instructions below:

Getting Started

1. Launch your Web browser (Internet Explorer 5 or higher or Netscape 6 or higher) and go to the Pediatrics homepage (<http://www.pediatrics.org>).

2. Click on “Submit/Track My Manuscript.”

3. Log-in or click the “Create Account” option if you are a first-time user of Manuscript Central.

4. If you are creating a new account:
 - After clicking on “Create Account” enter your name and e-mail information and click “Next.”

5. Your e-mail information is very important.

- Enter your institution and address information as prompted and then click “Next.”

- Enter a user ID and password of your choice (we recommend using your e-mail address as your user ID) and then select your area of expertise. Click “Finish” when done.

6. Log-in and select “Author Center.”

Submitting Your Manuscript

7. After you have logged in, click the blue star reading “Click here to submit a new manuscript.”

8. Enter data and answer questions as prompted.

9. Click on the “Next” button on each screen to save your work and advance to the screen.

10. Corresponding authors will need to enter all co-author functioning emails. It is important that these emails be up-to-date working emails since copyright forms and other important correspondence will sent to them.

11. You will be prompted to upload your files:
 - Click on the “Browse” button and locate the file on your computer.
 - Select the description of the file in the drop-down menu next to the Browse button.
 - When you have selected all files you wish to upload, click the “Upload” button.

12. Review your submission (in both PDF and HTML

formats) before sending it to the editors. Click the “Submit” button when you are done reviewing. You may stop a submission at any phase and save it to submit later. After submission, you will receive a confirmation via e-mail. You can also log-on to Manuscript Central any time to check the status of your manuscript. The editors will inform you via e-mail once a decision has been made.

Conditions of Publication

All authors are required to affirm the following statements before their manuscript is considered:

- That the manuscript is being submitted only to Pediatrics, that it will not be submitted elsewhere while under consideration, that it has not been published elsewhere, and, should it be published in Pediatrics, that it will not be published elsewhere—either in similar form or verbatim—without permission of the editors. These restrictions do not apply to abstracts or to press reports of presentations at scientific meetings.

- That all authors are responsible for reported research.

- That all authors have participated in the concept and design; analysis and interpretation of data; drafting or revising of the manuscript, and that they have approved the manuscript as submitted.

All authors are also required to disclose any professional affiliation, financial agreement, or other involvement with any company whose product figures prominently in the submitted manuscript.

Artwork

Black-and-white illustrations will be printed without charge. Authors will be charged for all color illustrations and other special processing. It is the responsibility of the authors to make arrangements before manuscripts are processed.

Low-resolution files may be adequate for review; however, in all cases we will require high- resolution files before publication. Please see the instructions for preparing electronic art at: <http://cjs.cadmus.com/da>

Copyright

At the time of submission, all authors will receive instructions for submitting an online copyright form. No paper will be considered for review until all authors have completed their copyright form.

Please note, it is our practice not to accept copyright forms via fax, email, or regular mail unless there is a problem with the online author account that cannot be resolved. Every effort should be made for authors to use the online copyright system. Corresponding authors can

log in to the submission system at any time to check on the status of any co-author's copyright form.

All accepted manuscripts become the permanent property of the American Academy of Pediatrics and may not be published elsewhere, in whole or in part, without written permission from the Academy (with certain exceptions: authors retain certain rights including the right to republish their work in books and other scholarly collections). Authors who were employees of the United States Government at the time the work was done should so state on the copyright agreement. Articles authored by federal employees will remain in the public domain.

Note: We cannot accept any copyright which has been altered, revised, amended, or otherwise changed. Our original copyright form must be used as is.

Ordering Reprints

Reprint order forms will be sent to the corresponding author. If you are not the corresponding author and wish to order reprints, you may either contact the corresponding author or download an order form from www.pediatrics.org (click on "Reprints" and then "Author Reprints"). Reprints are available at any time after publication. However, reprints ordered after publication may cost more. Delivery of reprints is usually 4 to 6 weeks after publication.

To order author reprints, please contact:

Mary Larrimore Account Manager Hurlock Digital Print & Fulfillment Center 4810 Williamsburg Road, Warehouse #2 Huloock, MD 21643 410-943-3728 larrimorem@cadmus.com

Vermont

University of Vermont College of Medicine

89 Beaumont Ave

Given Courtyard, S261

Burlington, VT 05405-0068

Ph: 802-656-2505

Houston

Texas Children's Hospital

6621 Fannin St, MC 1-3420, Suite A190

Houston, TX 77030-2399

Ph: 832-824-1166

Fax: 832-825-1167

Publisher's Office

American Academy of Pediatrics
141 Northwest Point Blvd
Elk Grove Village, IL 60007
Ph: 847-434-4000
Fax: 847-434-8000

Article Submission Problems?

Contact ScholarOne Customer Support 434/964-4100 (or)
<http://mchelp.manuscriptcentral.com/gethelpnow/index.html>