



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA  
DOUTORADO EM SAÚDE COLETIVA**

**Silvia Meyer Cardoso**

**PERFIL DE RISCO PARA ATEROSCLEROSE EM CRIANÇAS  
E ADOLESCENTES PORTADORES DE CARDIOPATIA  
CONGÊNITA**

**Florianópolis/SC  
2018**



**Silvia Meyer Cardoso**

**PERFIL DE RISCO PARA ATEROSCLEROSE EM CRIANÇAS  
E ADOLESCENTES PORTADORES DE CARDIOPATIA  
CONGÊNITA**

Tese submetida ao Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Doutor em Saúde Coletiva.

**Área de Concentração:**  
Epidemiologia

**Linha de Pesquisa:** Epidemiologia das doenças não transmissíveis e causas externas da mortalidade.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup> Isabela de Carlos Back, Dr<sup>a</sup>

**Florianópolis/SC  
2018**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da  
UFSC.

Cardoso, Silvia Meyer.

C268p Perfil de risco para aterosclerose em crianças e adolescentes portadores de Cardiopatia congênita /, Silvia Meyer Cardoso; Orientador, Isabela de Carlos Back. - Florianópolis, SC, 2018.  
260p.

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

Inclui referências

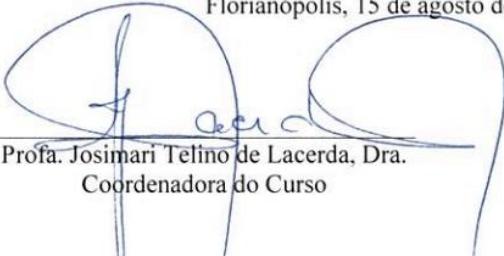
1. Doença Cardíaca Congênita. 2. Aterosclerose. 3. Doença da Artéria Carótida. 4. Fatores de Risco Cardiovasculares. 5. Inflamação. 6. Espessura Íntima-Média Carotídea. 7. Análise da Onda de Pulso. 8. Crianças e Adolescentes. I. Back, Isabela de Carlos. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. III. Título.

Silvia Meyer Cardoso Mateus

**Perfil de risco para aterosclerose em crianças e adolescentes portadores de Cardiopatia congênita.**

Tese aprovada e julgada adequada para obtenção do Título de Doutor (a) pelo Programa Pós-graduação em Saúde Coletiva

Florianópolis, 15 de agosto de 2018.



---

Prof. Josimari Telino de Lacerda, Dra.  
Coordenadora do Curso

**Banca Examinadora:**



---

Prof. Isabela de Carlos Back,  
Dra. (Orientador)



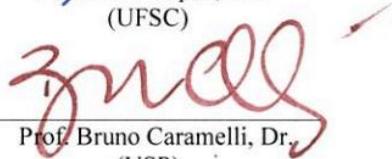
---

Prof. Lucia Pellanda,  
Dra. (UFCSPA)



---

Prof. Emil Kupek, Dr.  
(UFSC)



---

Prof. Bruno Caramelli, Dr.  
(USP)



*Dedico este estudo a todos os pacientes portadores de cardiopatia congênita e seus familiares, que me mostram a cada dia que todo esforço vale a pena.*



## AGRADECIMENTOS

À Deus, por possibilitar-me esta caminhada e me munir de condições físicas e emocionais para chegar até este momento.

À minha mãe, Maria de Lourdes, *in memoriam* e meu pai Adilson, exemplos de amor, caráter e persistência, presentes em todos os momentos de minha vida. Obrigada pela confiança e incentivo que sempre estiveram presentes!

Às minhas filhas Clara e Luiza, pela paciência, amor incondicional e ajuda na elaboração dos lanches. Ao meu esposo, Alexandre pelo apoio e carinho nos momentos mais difíceis.

À minha orientadora Isabela de Carlos Back, por tantos ensinamentos, mas principalmente, por ter acreditado e me apoiado neste novo desafio.

Aos membros titulares da banca examinadora, Dra. Lucia Pellanda, Dr. Bruno Caramelli, Professor Dr. Emil Kupek, disponibilidade em contribuir com este trabalho.

Aos colegas e colaboradores deste projeto: Professora Dra. Yara Maria Franco Moreno, pelos conselhos e ensinamentos que só me fizeram crescer; Professor Dr. Luiz Rodrigo Augustemak de Lima pela parceria, disponibilidade e tantos ensinamentos e em especial à Michele Honich, pela compreensão, paciência, incentivo, disponibilidade e amizade, sem os quais eu não teria chagado ao fim.

Aos estudantes de medicina Matheus Alves Pacheco e Camila Marques pelo auxílio na coleta de dados dos dados.

À equipe de funcionários do setor de cardiologia do Hospital Universitário: Penélope, Margarida, Sandra, Giovana, Jaqueline, Vanessa e Nathalia. Faltam-me palavras para agradecer a cada uma de vocês pela disponibilidade, dedicação e, cumplicidade durante a fase de coleta de dados. A amizade e colaboração de vocês tornou mais amena esta jornada.

Aos funcionários do laboratório de análises clínicas do HU, Cida e Jean, pela disponibilidade e ajuda durante a enlouquecida fase das coletas de sangue

A Dra Marcia Mallmann Cappellari, cardiologista pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão, pelo encaminhamento de pacientes e pela amizade e apoio de todas as horas, para não me deixar desistir.

As colegas de trabalho, amigas e incentivadoras Vanessa Borges Platt e Adriana Ferraz, meu muito obrigada.

Ao Dr Nelson Itiro Miyague, por todos ensinamentos sobre a cardiologia pediátrica e sobre a vida, essenciais para minha formação profissional e humana e principalmente por ter ensinado o gosto pela pesquisa.

Às crianças e seus familiares que concordaram em participar deste estudo, deixando seus lares muitas vezes distantes, que mesmo em jejum estavam dispostos em ajudar. Sempre com paciência e bom humor para responder ao questionário e realizar as avaliações para que nós pudéssemos fazer ciência. Sem vocês este estudo não existiria!

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da UFSC e a todos os seus docentes. Em especial à secretária Maria Julia que sempre disposta a auxiliar. Agradeço pelo aprendizado que me foi proporcionado ao longo desses anos.

CARDOSO, Silvia Meyer. **Perfil de risco para aterosclerose em crianças e adolescentes portadores de cardiopatia congênita**. 2018. 260f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC), 2018.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Isabela de Carlos Back

## RESUMO

**Introdução:** Devido à evolução no diagnóstico precoce e tratamento das cardiopatias congênitas, a sobrevida vem melhorando e a população de jovens e adultos portadores destes defeitos aumenta progressivamente. Pela maior proporção de adultos cresce também o número de expostos aos fatores de risco para aterosclerose. Nas últimas décadas tem-se notado que, além das manifestações clínicas associadas à cardiopatia congênita em si, este grupo de crianças e adolescentes apresenta uma elevada frequência de fatores de risco para doenças cardiovasculares, decorrente de um cuidado excessivo da família ou da equipe cuidadora com restrições às atividades físicas, hábitos alimentares inadequados - ainda focado no catabolismo pré-operatório - que contribui para aumento do risco de doenças cardiovasculares adquiridas e de mortalidade precoce. Apesar de importantes estudos em adultos, ainda pouco se sabe sobre a aterosclerose subclínica em crianças e adolescentes portadores de cardiopatia congênita, e sobre os fatores que podem influenciar neste risco. A aterosclerose subclínica na infância e na adolescência pode ser avaliada por métodos não invasivos como a espessura médio intimal carotídea (EMIC), dilatação arterial mediada pelo fluxo (FMD) e velocidade onda de pulso (VOP). Acredita-se que as alterações endoteliais reveladas por estes métodos durante a infância possam prever o desenvolvimento de eventos cardiovasculares na vida adulta. **Objetivos:** Estabelecer o perfil de risco para aterosclerose, bem como determinar as características dos parâmetros sócio demográficos, clínicos, nutricionais, comportamentais e humorais em crianças e adolescentes com cardiopatia congênita já submetidas a procedimento cardíaco, e testar a associação destes parâmetros com a presença de aterosclerose subclínica (EMIC e VOP). **Métodos:** estudo transversal, com crianças e adolescentes portadores de cardiopatias congênitas já submetidas a procedimento cardíaco (cirúrgico ou cateterismo intervencionista), com idade entre  $\geq 5$  e  $\leq 18$  anos, de ambos os sexos. Foram coletadas informações referentes às características sociodemográficas, clínicas, nutricionais, comportamentais, perfil metabólico, e avaliação da espessura médio-intimal carotídea e velocidade de onda de pulso. Realizou-

se análise descritiva dos dados, assim como inferencial, por meio da comparação de proporções pelo Teste do Qui-quadrado ou exato de Fischer, assim como regressão logística multivariada anterógrada por verossimilhança, passo a passo, para testar o modelo que melhor explicasse três desfechos: proteína C reativa de alta sensibilidade (marcador de inflamação), EMÍc (marcador de aterosclerose subclínica) e VOP (marcador de disfunção endotelial). Foram considerados significativos valores de  $p < 0,05$ . **Resultados:** um total de 232 crianças e adolescentes foram incluídos; a maioria era do sexo feminino (em 53% dos casos), brancas e (87,1%), e com idade entre 11–18 anos (em 52,2%). Com relação à prevalência dos fatores de risco cardiovasculares, 24% apresentavam excesso de peso, 20% obesidade abdominal, 95% eram inativos fisicamente e 53% tinham comportamento sedentário. Cerca de 12% das crianças e adolescentes avaliados apresentavam algum grau de inflamação subclínica (PCRus  $> 3$  mg/dL). A análise multivariada revelou que, a presença de excesso de peso ([RC] razão de chances = 8,45; IC95% = 2,01–35,45;  $p=0,004$ ) e de cardiopatias cianóticas (RC= 0,42; IC95% = 0,18–0,95;  $p=0,03$ ) foram associadas com a PCRus alterada, com índice de Hosmer and Lemeshow de 0,883. A EMÍc foi avaliada em 227 indivíduos; em 46,7% destes encontrou-se EMÍc  $>97^{\circ}$  percentil. O modelo que melhor explicou o desfecho (EMÍc alterada) incluiu cardiopatia cianótica (RC = 0,31; IC95% = 0,15–0,65  $p=0,002$ ), realização de cirurgia cardíaca (RC = 3,83; IC95% = 1,64– 8,97;  $p=0,002$ ), número de cirurgias (RC = 2,79; IC95% = 1,14– 6,83;  $p=0,025$ ), e internação por infecção (RC = 1,50; IC95% = 0,83 – 2,72;  $p=0,18$ ) após ajuste para renda, índice de massa corpórea, consumo de gordura, açúcar de adição, e triglicerídeos. O índice de qualidade do modelo pelo Hosmer and Lemeshow foi de 0,924. A VOP foi avaliada em 222 crianças e adolescentes e 62% dos participantes apresentaram VOP acima do percentil 97<sup>o</sup> para sexo e idade. O modelo que melhor explicou o desfecho (VOP elevada) incluiu PCR (RC = 0,19; IC95% = 0,08–0,50;  $p=0,001$ ), infecção de repetição (RC=1,93; IC95%=1,04-3,57;  $p=0,004$ ), cardiopatia complexa (RC=0,32; IC95% = 0,15–0,69;  $p=0,004$ ) e número de cirurgias (RC = 1,82; IC95% = 0,76-4,35;  $p=0,18$ ). A qualidade do modelo pelo Hosmer and Lemeshow foi de 0,922. **Conclusão:** crianças e adolescentes com cardiopatias congênitas possuem, além dos fatores de risco tradicionais para a aterosclerose, processo inflamatório subclínico, que pode acelerar o aparecimento da aterosclerose numa fase mais precoce da sua vida adulta. A EMÍc e VOP estão, na maioria dos casos, alteradas neste grupo. A EMÍc apresentou-se alterada independentemente dos fatores de risco cardiovasculares tradicionalmente descritos, sugerindo que ser portador de cardiopatia congênita por si só já pode ser um risco para apresentar aterosclerose na vida adulta, por conta de características clínicas e evolutivas inerentes que impactam fortemente neste desfecho. A VOP tem um comportamento e uma

relação com os determinantes clínicos e fatores de risco que sugere que, além dos determinantes tradicionalmente associados com a disfunção endotelial, outras causas primárias da cardiopatia congênita e sua embriogênese podem estar envolvidos. Assim, além da necessidade de novos estudos para confirmar e explicar estas associações, este grupo deve ser considerado de alto risco para outras comorbidades cardiovasculares adquiridas, de forma que medidas de prevenção precisam ser instituídas precoce e intensivamente a fim de intervir em fatores próprios das doenças e seu manejo, assim como controlar os fatores de risco modificáveis, melhorando a qualidade de vida e sobrevida deste grupo.

**Palavras Chaves:** Doença Cardíaca Congênita. Aterosclerose. Doença da Artéria Carótida. Fatores de Risco Cardiovasculares. Inflamação. Espessura Íntima-Média Carotídea. Análise da Onda de Pulso. Crianças e Adolescentes.



## ABSTRACT

**Introduction:** Due to developments in premature diagnoses and treatment of congenital cardiopathies, survival expectancy has been improving and the population of youths and adults with these defects has progressively increased. The risk factors for atherosclerosis has also grown on the larger proportion of adults. It has been apparent over the last decades that besides the clinical manifestations associated with congenital heart defects, this group of children and adolescents presents a high risk rate of atherosclerosis and heart diseases, resulted from excessive care of family or carers, restricting physical activities, inappropriate eating habits – even if preoperative concern – it contributes to the high risk of acquired heart diseases and early mortality in this group. Despite important studies on adults, little is known about subclinical atherosclerosis in children and adolescents with congenital heart disease and the factors that may influence this threat. Atherosclerosis can be eased during childhood and adolescence through non-invasive methods, as such as the Carotid Intima-Media Thickness (EMic), flow-mediated arterial dilatation (FMD), pulse wave velocity (PWV). It is believed that endothelial alterations revealed by these methods during childhood can predict the developments of cardiovascular events in adult life. **Objectives:** To establish the risk profile for atherosclerosis, as well as to determine the characteristics of the socio-demographic parameter, clinical, nutritional, behavioural and humoral in children and adolescents with congenital heart disease which have undergone heart surgery, and test the association of these parameters with the presence of subclinical atherosclerosis (EMic and PWV). **Methods:** a cross-sectional study, with children and adolescents with congenital heart disease that have undergone heart procedure (surgery or cardiac catheter intervention), aged between  $\geq 5$  e  $\leq 18$ , of both sexes. Information related to socio-demographic characteristics, clinical, nutritional, behavioural, metabolic profile, assessment of the Carotid Intima-Media Thickness and pulse wave velocity collected. The statistical study of the data was carried out with univariate analyses through comparison of proportions via Chi-squared Test or Fischer exact, just as multivariate logistic regression anterograde by likelihood, step by step, to test the model which would best explain three outcomes: high sensitive C-reactive protein (inflammation marker), EMic (carotid atherosclerosis marker) and PWV (endothelial dysfunction marker). Values of  $p < 0.05$ , were considered significant. **Results:** a total of 232 children and adolescents were included; mostly females (53%), white (87.1%), aged between 11–18 years old (52.2%). Regarding the prevalence of cardiovascular risk factors, 24% were overweight, 20% abdominal obesity, 95% physically inactive and 53% had

sedentary behaviour. About 12% of the children and adolescents evaluated presented some degree of sub-clinical inflammation (PCR > 3 mg/dL). The multivariate analysis revealed that, the presence of overweight (OR = 8.45; CI95% = 2.01–35.45; p=0.004) and cyanotic congenital heart disease (OR = 0.42; CI95% = 0.18–0.95; p=0.03) were associated with a hs-CPR altered with a Hosmer and Lemeshow index of 0.883. The EMIC was evaluated on 227 individuals, 46.7% presented EMIC>97<sup>o</sup> percentile. The model that best explained the outcome, included cyanotic congenital heart disease (OR = 0.31; CI95% = 0.15–0.65 p =0.002), heart surgery (OR = 3.83; CI95% = 1.64- 8.97; p=0.002), number of surgeries (OR = 2.79; CI95% = 1.14– 6.83; p=0.025), and recurrent bacterial infection (OR = 1.50; CI95% = 0.83 – 2.72; p=0.18), after adjusts to income, body mass index, fat intake, added sugar and triglyceride level. The quality index model by the Hosmer and Lemeshow was of 0.924. The PWV evaluated on 222 children and adolescent and 62% of the participants presented PWV above the 97<sup>o</sup> for sex and age. The model that best explained the outcome (high PWV) includes PCR (OR = 0.19; CI95% = 0.08–0.50; p=0.001), recurrent infection (OR = 1.93; CI95% = 1.04-3.57; p=0.004), and number of surgeries (OR = 1.82; CI95% = 0.76-4.35; p=0.18). The quality index model by the Hosmer and Lemeshow was of 0.922. **Conclusion:** children and adolescents with congenital heart disease have, besides the atherosclerosis traditional risk factors, a clear inflammatory process, which can speed up the appearance of atherosclerosis on an earlier phase of adult life. The EMIC and PWV are, mostly altered in this group. EMIC and PWV are, in the vast majority, altered in this group. The EMIC independently alters usually described cardiovascular risk factors, suggesting that having congenital heart disease by itself can be a risk of developing atherosclerosis in adult life, due inherent clinical and evolutive features, which strongly affect this outcome. The PWV behaviour and relation to the clinical determinants and risk factors suggests that besides the determinants usually associated with endothelial dysfunction, other primary causes inherent to the congenital heart disease and its embryogenesis might be involved. Therefore, in addition to the demand for new studies to explain these associations, this group should be considered high risk for other acquired cardiovascular comorbidities, prevention measures must be precociously and intensively established to interfere with the disease-specific factors and its handling, along with controlling variable risk factors, improving quality of life and survival of this group.

**Key words:** Congenital Heart Disease. Atherosclerosis. Sub-Clinical Atherosclerosis. Cardiovascular Risk Factors. Inflammation. Intima-Media Thickness. Pulse Wave Velocity. Children and Adolescents.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Fluxograma referente à Estratégia de busca literária nas bases Medline-Pubmed e LILACS e respectivos resultados encontrados, período janeiro de 2010 a março de 2018 .....40
- Figura 2.** Método de medida da Velocidade de onda de pulso (VOP) .....86
- Figura 3.** Imagem demonstrando local ideal na artéria carótida comum para medida da EMIC, bem como as linhas hiperecogênicas (sinal *double-line*) .....90
- Figura 4** - Modelo teórico conceitual para análise dos dados ..... 116



## LISTA DE QUADROS E TABELAS

<b>Quadro 1.</b>	Principais estudos sobre fatores de risco de risco para aterosclerose em adultos portadores de cardiopatia congênita. Florianópolis, 2018.....	67
<b>Quadro 2.</b>	Principais estudos sobre fatores de risco para aterosclerose em crianças com cardiopatia congênita. Florianópolis, 2018 .....	77
<b>Quadro 3.</b>	Principais estudos sobre EMIC e VOP em crianças e adultos portadores de cardiopatia congênita. Florianópolis, 2018 .....	93
<b>Quadro 4.</b>	Variáveis relacionadas com diagnóstico de aterosclerose subclínica .....	112
<b>Quadro 5.</b>	Descrição das variáveis demográficas e fatores de risco cardiovasculares .....	113
<b>Quadro 6.</b>	Descrição das variáveis relacionadas com a cardiopatia congênita .....	114
<b>Quadro 7.</b>	Variáveis relacionadas ao consumo alimentar, medidas antropométricas e composição corporal .....	114
<b>Quadro 8.</b>	Descrição das variáveis laboratoriais.....	115
<b>Tabela 1.</b>	Valores de referência para lípidos e lipoproteínas em crianças e adolescentes.....	110

### Artigo 1:

<b>Table 1.</b>	General and sociodemographic characteristics of children and adolescents with CHD in the late post-operative period (n = 232). Florianópolis, 2017 .....	125
<b>Table 2.</b>	Clinical parameters of children and adolescents with CHD in the late post-operative period (n = 232). Florianópolis, 2017 .....	126

<b>Table 3.</b>	Cardiovascular risk factors in children and adolescents with CHD who underwent a cardiac procedure (n = 232). Florianópolis, 2017.....	127
<b>Table 4.</b>	Association between high C-reactive protein (> 3 mg/L) and cardiovascular, clinical, and behavioural risk factors in children and adolescents with CHD during the late post-operative period (n=232). Florianópolis, 2017 .....	129
<b>Table 5.</b>	Multiple logistic regression of factors associated with high sensitivity C-reactive protein (>3 mg/L) in the group of children and adolescents with CHD (n = 230). Florianópolis, 2017 .....	130

### **Artigo 2:**

<b>Table 1.</b>	General characteristics, clinical and socio-demographic data of children and adolescents with CHD undergoing invasive procedures, Florianópolis, 2017 (n =227) .....	153
<b>Table 2.</b>	Description of the clinical, behavioral and nutritional data evaluated in children and adolescents with CHD undergoing invasive procedures, Florianópolis, 2017 .....	154
<b>Table 3.</b>	Bivariate associations between cIMT and cardiovascular risk factors in children and adolescents with CHD undergoing invasive procedures. Florianópolis, 2017 .....	156
<b>Table 4.</b>	Multiple logistic regression of factors associated with elevated intima media thickness (> P97) in the group of children with CHD, undergoing invasive procedures. Florianópolis, 2017 (n= 227) .....	157

### **Artigo 3:**

<b>Tabela 1.</b>	Distribuição dos valores médios e intervalos de confiança da velocidade de onda de pulso (VOP) em crianças e adolescentes portadores de cardiopatia congênita já submetidos à tratamento cirúrgico ou
------------------	---

intervencionista. Florianópolis, 2017 .....	164
<b>Tabela 2.</b> Valores VOP em crianças e adolescentes de acordo com percentil para sexo e idade, Florianópolis, 2017 .....	166
<b>Tabela 3.</b> Análise de covariância da velocidade de onda de pulso (VOP) de pacientes de acordo com grupos de cardiopatias. Florianópolis, 2017 (n =222) .....	167
<b>Tabela 4.</b> Regressão Logística Univariada entre velocidade de onda de pulso e variáveis independentes em portadores de cardiopatias congênicas (n = 222), Florianópolis, 2017 .....	168
<b>Tabela 5.</b> Regressão logística múltipla dos fatores associados à velocidade de onda de pulso (VOP) alterada em crianças e adolescentes com cardiopatia congênita previamente submetidos a procedimento cardíaco, Florianópolis, Santa Catarina, 2017 (n=222) .....	169



## LISTA DE SIGLAS

%E/d	- Percentual energia por dia
ACC	- <i>American College of Cardiology</i>
AHA	- <i>American Heart Association</i>
AP	- Atresia pulmonar
ASSIGN	- <i>Systematic coronary risk evaluation</i>
AVC	- Acidente vascular cerebral
BDTD	- Banco Digital de Teses e Dissertações
CAC	- Calcificação arterial coronariana
CARDIA	- <i>Coronary Artery Risk Development in Young Adults Childhood</i>
CC	- Cardiopatia congênita
CDAH	- <i>Determinants of Adult Health Study</i>
CEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
CI 95%	- Confidence interval
CIA	- Comunicação interatrial
CIV	- Comunicação interventricular
COAo	- Coarctação da aorta
CT	- Colesterol total
DA	- Doença aterosclerótica
DAC	- Doença arterial coronariana
DCV	- Doença cardiovascular
DeCS	- Descritores em Ciências da Saúde
DVA	- Doença valvar aórtica
DVSVD	- Dupla via de saída de ventrículo direito
E- seletina	- Seletina E
EAo	- Estenose aórtica
ELAM	- <i>Endothelial leukocyte adhesion molecule</i>
EMI	- Espessura médio intimal
EMic	- Espessura médio intimal carotídea
eNOS	- Enzima óxido nítrico sintetase
EP	- Estenose pulmonar
ERF	- Escore de Risco de Framingham
ET	- Endotelinas
EUA	- Estados Unidos da América
FMD	- Dilatação mediada pelo fluxo

HAS	- Hipertensão arterial sistêmica
HBA1C	- Hemoglobina glicosilada A1C
HDL-C	- <i>High-density lipoprotein cholesterol</i>
HIJG	- Hospital Infantil Joana de Gusmão
HU	- Hospital Universitário
IAM	- Infarto agudo do miocárdio
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC95%	- Intervalo de confiança de 95%
ICAM- 2	- <i>Intercellular adhesion molecule</i>
ICAM-1	- <i>Intercellular adhesion molecule</i>
IL-1	- Interleucina 1
IL-4	- Interleucina 4
IL-6	- Interleucina 6
IMC	- Índice de massa corpórea
IMT	- <i>Intima-media thickness</i>
INF $\gamma$	- Interferon $\gamma$
LDL-C	- <i>Low-density lipoprotein cholesterol</i>
Lpa	- Lipoproteína A
MeSH	- <i>Medical Subject Headings</i>
mg/dL	- <i>Miligramas por decilitro</i>
MHZ	- <i>Megahertz</i>
mL	- Mililitro
Mm	- Milímetros
Não-HDL-C	- <i>Non-high density lipoprotein cholesterol</i>
NCC	- <i>Food and Nutrient Database, University of Minnesota, Minneapolis</i>
NCEP	- <i>National Cholesterol Education Program</i>
NDSR	- <i>Nutrition Data System for Research</i>
ON	- Óxido nítrico
OR	- Odds ratio
PAD	- Pressão arterial diastólica
PAS	- Pressão arterial sistólica
PCR	- Proteína C reativa
PDAY	- <i>Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth</i>
pg/ml	- Pictogramas por mililitro
PGI2	- Prostaciclina
PO	- Pós-operatório
PPV	- Programa padrão de vida
PROCAM	- Prospective Cardiovascular Münster
PWV	- Pulse wave velocity

QLSCD	-	<i>Québec Longitudinal Study of Child Development</i>
QRESEARCH	-	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
QRISK2	-	Algoritmo de Risco Cardiovascular - Segunda Versão
RC	-	Razão de chances
ROS	-	<i>Reactive oxygen species</i>
RR	-	Razão de risco
SBC	-	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SC	-	Santa Catarina
SCORE	-	Avaliação Sistemática do Risco Coronariano
SES-SC	-	Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina
SP	-	São Paulo
T Fallot	-	Tetralogia de Fallot
TA	-	Termo de assentimento
TC	-	Total Cholesterol
TCLE	-	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	-	Triglicerídeos
TGA	-	Transposição das grandes artérias
TNF $\alpha$	-	Fator de necrose tumoral $\alpha$
UFSC	-	Universidade Federal de Santa Catarina
USDA	-	<i>United States Department of Agriculture</i>
VOP	-	Velocidade de onda de pulso
YFS	-	Cardiovascular Risk in Young Finns Study



## SUMÁRIO

	<b>APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>29</b>
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>31</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>33</b>
2.1	PERGUNTA DE PESQUISA .....	34
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>35</b>
3.1	OBJETIVO GERAL .....	35
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	35
<b>4</b>	<b>HIPÓTESES.....</b>	<b>37</b>
<b>5</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>39</b>
5.1	BUSCA SISTEMATIZADA DA LITERATURA .....	39
5.2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....	41
<b>5.2.1</b>	<b>Aterosclerose .....</b>	<b>41</b>
5.2.1.1	Definição e fisiopatologia .....	41
<b>5.2.2</b>	<b>Epidemiologia.....</b>	<b>45</b>
5.2.2.1	Fatores de risco para aterosclerose.....	46
5.2.2.1.1	<i>História Familiar.....</i>	<i>47</i>
5.2.2.1.2	<i>Hipertensão arterial sistêmica (HAS).....</i>	<i>48</i>
5.2.2.1.3	<i>Dislipidemia.....</i>	<i>50</i>
5.2.2.1.4	<i>Diabetes Mellitus .....</i>	<i>51</i>
5.2.2.1.5	<i>Obesidade .....</i>	<i>52</i>
5.2.2.1.6	<i>Tabagismo.....</i>	<i>54</i>
5.2.2.1.7	<i>Hábitos alimentares .....</i>	<i>54</i>
5.2.2.1.8	<i>Sedentarismo.....</i>	<i>55</i>
5.2.2.1.9	<i>Peso ao nascer.....</i>	<i>57</i>
<b>5.2.3</b>	<b>Histórico da prevenção da aterosclerose na infância.....</b>	<b>57</b>
<b>5.2.4</b>	<b>Aterosclerose em adultos e crianças com cardiopatia congênita .....</b>	<b>62</b>
5.2.4.1	Aterosclerose em adultos portadores de cardiopatia congênita.....	62
5.2.4.2	Aterosclerose na criança e adolescente com cardiopatia congênita.....	70
5.2.4.2.1	<i>Recuperação nutricional e obesidade.....</i>	<i>70</i>
5.2.4.2.2	<i>Dislipidemia e síndrome metabólica.....</i>	<i>73</i>
5.2.4.2.3	<i>Glicemia elevada ou diabetes mellitus.....</i>	<i>73</i>
5.2.4.2.4	<i>Atividade física.....</i>	<i>74</i>

5.2.4.2.5	<i>Artérias coronárias</i> .....	75
5.2.4.2.6	<i>Pressão arterial elevada</i> .....	75
5.2.4.2.7	<i>Cardiopatias cianóticas</i> .....	76
<b>5.2.5</b>	<b>Inflamação e aterosclerose subclínica na infância e na adolescência</b> .....	<b>81</b>
<b>5.2.6</b>	<b>Diagnóstico de aterosclerose subclínica na criança e adolescente</b> .....	<b>84</b>
6.2.6.1	Aterosclerose subclínica em portadores de cardiopatia congênita.....	90
<b>6</b>	<b>MÉTODO</b> .....	<b>97</b>
6.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	97
6.2	LOCAL DO ESTUDO.....	97
6.3	POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	97
<b>6.3.1</b>	<b>Critérios de Inclusão</b> .....	<b>98</b>
<b>6.3.2</b>	<b>Critérios de Exclusão</b> .....	<b>98</b>
<b>6.3.3</b>	<b>Cálculo da amostra</b> .....	<b>98</b>
<b>6.3.4</b>	<b>Recrutamento dos participantes da amostra</b> .....	<b>99</b>
6.4	PROCEDIMENTOS PARA OBTENÇÃO DOS DADOS E VARIÁVEIS ESTUDADAS.....	99
<b>6.4.1</b>	<b>Avaliação das características relacionadas aos fatores de risco cardiovasculares</b> .....	<b>100</b>
6.4.1.1	Variáveis sócio demográficas .....	100
6.4.1.2	Variáveis relacionadas com os fatores de risco .....	101
6.4.1.3	Variáveis relacionadas com a cardiopatia.....	107
6.4.1.4	Variáveis laboratoriais .....	109
6.4.1.5	Variáveis relacionadas com diagnóstico de aterosclerose subclínica .....	110
6.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	116
6.6	ASPECTOS ÉTICOS .....	117
<b>7</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>119</b>
7.1	ARTIGO 1: RISK FACTORS FOR ATHEROSCLEROSIS AND INFLAMMATION IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE ..	119
7.2	ARTIGO 2: SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CONGENITAL HEART DISEASE.....	138
7.3	ARTIGO 3: RIGIDEZ ARTERIAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES PORTADORES DE CARDIOPATIA CONGÊNITA .....	158
<b>8</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>181</b>
8.1	LIMITAÇÕES E PONTOS FORTES DO ESTUDO.....	181

8.2	MENSAGEM FINAL .....	184
	REFERÊNCIAS .....	187

## APÊNDICES

APÊNDICE A:	Fluxograma do recrutamento de crianças e adolescentes com cardiopatia congênita .....	237
APÊNDICE B:	Termo de Assentimento .....	238
APÊNDICE C:	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) .....	240
APÊNDICE D:	Formulário semiestruturado para coleta de dados .....	242

## ANEXOS

ANEXO A:	Valores de normalidade para EMI e VOP .....	251
ANEXO B:	Cinco passos da técnica de " <i>Multiple Pass Method</i> " .....	253
ANEXO C:	<i>Physical Activity Questionnaire for Older Children</i> (PAQ-C) .....	254
ANEXO D:	Parecer Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) .....	258



## **APRESENTAÇÃO**

Com o objetivo de conhecer a prevalência dos fatores de risco para a aterosclerose entre os portadores de cardiopatia congênita, este projeto foi desenvolvido visando investigar e determinar as características sócio-culturais-econômicas, hemodinâmicas, inflamatórias e laboratoriais de indivíduos com cardiopatia congênita, atendidos nos centros de referência em cardiologia pediátrica em Florianópolis, no período de dezembro de 2016 a junho de 2017.

Este estudo está organizado da seguinte forma: a seção 1 apresenta a introdução, o contexto de investigação. As seções 2 e 3 a justificativa e a pergunta da pesquisa. Na seção 4 definimos os objetivos e na 5 as hipóteses do estudo. Posteriormente, na seção 6 a literatura relativa ao tema é revisada. A seção 7, que versa sobre o método, caracteriza o estudo como tipo transversal, descreve a população, o local, o instrumento de pesquisa, define as variáveis e seus indicadores, como se dará o processamento e análise estatística dos dados e os aspectos éticos envolvidos na pesquisa. As seções 8 e 9 tratam respectivamente dos resultados, apresentados sob forma de três artigos, e considerações finais.



# 1 INTRODUÇÃO

Compreende-se por cardiopatia congênita, qualquer defeito estrutural no coração ou vasos sanguíneos torácicos, presente ao nascimento e capaz de causar alteração funcional imediata ou não.<sup>1</sup> O espectro das malformações pode variar desde defeitos simples e inócuos à vida até defeitos complexos, que podem levar rapidamente ao óbito.<sup>2</sup>

Embora seja doença rara, a anomalia congênita do coração é um dos principais defeitos congênitos presentes ao nascimento, correspondendo 1 a 3% dos nascidos vivos. Além disto é o defeito congênito mais grave, sendo considerado importante causa de mortalidade dentro do primeiro ano de vida.<sup>2-3</sup>

Na evolução natural das cardiopatias congênitas, observa-se que a mortalidade é muito alta, chegando a 20% no primeiro ano de vida, atingindo uma sobrevida de 15 anos em 11% dos casos.<sup>3</sup> Com o avanço tecnológico e uso rotineiro dos meios diagnósticos, o reconhecimento precoce de um defeito congênito propicia melhor opção de tratamento e conseqüentemente maior sobrevida para este grupo de pacientes, resultando numa população cada vez maior de adultos portadores de cardiopatias congênitas. Estima-se que hoje, nos Estados Unidos da América (EUA), já existam mais de um milhão de indivíduos adultos portadores de cardiopatia congênita.<sup>4</sup> Destes, cerca de 50% tem cardiopatias complexas, e pouco mais de 30% tem seguimento adequado desde a infância até a vida adulta.<sup>5</sup>

As alterações congênitas do coração podem cursar com importante déficit ponderal, secundário à repercussão hemodinâmica da cardiopatia.<sup>6-7</sup> Este achado tende a desaparecer após a correção cirúrgica, quando se observa franca recuperação nutricional, podendo evoluir por vezes, com sobrepeso e obesidade. Em estudo publicado em 2007, por Massin et al., apenas 20% dos portadores de cardiopatia congênita operados exerciam atividade física. Desta forma, a maioria desses indivíduos se tornam sedentários, contribuindo para o seu ganho de peso.<sup>8</sup> Muitos, acabam se tornando adultos sedentários e obesos, acarretando em um novo problema de saúde, a doença cardiovascular, secundária a aterosclerose.<sup>9</sup>

A aterosclerose é um processo crônico que envolve as camadas arteriais, promovendo inflamação e estimulando processos

trombóticos.<sup>10</sup> Dependendo dos fatores externos atuantes, pode promover não só alterações estruturais vasculares, mas também alterações funcionais, as quais podem ser modificadas sempre que os fatores de risco forem controlados.<sup>10-11</sup> É considerada uma alteração progressiva e lenta que inicia na infância e vai, se não interrompida, manifestar-se na vida adulta.<sup>10,12</sup> Este processo depende de vários fatores intrínsecos, como leito vascular e mediadores inflamatórios e de fatores de risco externos: alimentação, sedentarismo e obesidade.<sup>12</sup> Segundo a hipótese de Barker et al., existem evidências demonstrando a origem fetal das doenças.<sup>13</sup> Essa hipótese propõe que exposições ocorridas durante períodos críticos do desenvolvimento (gestação e no início da infância) originariam adaptações epigenéticas e consequentemente metabólicas e/ou estruturais permanentes para garantir a sobrevivência do feto em condições adversas, mas que em consequência, aumentariam o risco do desenvolvimento de doenças crônicas na vida adulta.<sup>14</sup>

Estudos de necropsias mostram que a extensão da aterosclerose em pacientes jovens está associada não só ao número de fatores de risco, mas também com a gravidade com que se manifestam.<sup>15</sup> Assim, como algumas crianças, adolescentes e jovens apresentam um menor envolvimento da aterosclerose com progressão lenta e indolente, onde uma terapêutica adequada pode reverter o quadro, outras, em especial aquelas com doenças crônicas de base, podem ter um curso extremamente acelerado e agressivo, com comprometimento precoce das coronárias e sintomas já no início da vida adulta.<sup>16-17</sup> Como a cardiopatia congênita é uma doença crônica, que envolve diretamente o tecido vascular, a soma destes fatores torna seus portadores um grupo de risco para aterosclerose prematura.<sup>18-19</sup>

Alguns tipos de cardiopatia congênita parecem estar relacionados com risco ainda maior para o desenvolvimento da aterosclerose, como as malformações ou cirurgias que envolvam as coronárias e as lesões obstrutivas do ventrículo esquerdo ou aorta.<sup>19-20</sup> No entanto, sabe-se que todos os indivíduos com cardiopatia congênita, operados ou não, podem fazer parte da população de risco para aterosclerose.<sup>21</sup>

Os fatores envolvidos na gênese deste processo, ainda obscuros, mas danosos para a maioria dos indivíduos em algum momento da vida, nos despertou a estudar este grupo de pacientes.

## 2 JUSTIFICATIVA

1. A população de adultos portadores de cardiopatia congênita está crescendo expressivamente nas últimas décadas.<sup>22</sup> Segundo estudo canadense na província de Quebec, esta população vem aumentando 5% ao ano.<sup>23</sup> Em que pese que uma grande parte destes está assintomática ou com sintomas leves, cerca de 15% chega à vida adulta extremamente sintomática e com necessidade de hospitalização e nova intervenção cirúrgica.<sup>24</sup> Além dos problemas da própria cardiopatia congênita, com o envelhecimento natural chegam os sintomas das doenças adquiridas do adulto onerando ainda mais os cofres públicos e o desgaste financeiro e emocional das famílias. Dessa forma, se conhecermos ainda na infância ou na adolescência os fatores de risco para aterosclerose nesta população, estaremos provavelmente contribuindo para melhorar a sobrevida destes indivíduos quando estes se tornarem adultos, com menor ônus ao Estado e às famílias e maior longevidade para os mesmos.

No Brasil, segundo dados do DATASUS, em 2009 ocorreram 1.113.281 internações por doença cardiovascular; em 2014, este número já era de 1.188.366 ao ano. Estas intervenções levaram a um gasto de \$1.972.767.561,78 no ano em 2009 e de \$2.615.433.199,48, em 2014. Assim, podemos supor que, se as crianças e adolescentes com cardiopatia congênita chegarem a vida adulta com fatores de risco para doença aterosclerótica (DA), teremos um gasto ainda maior aos cofres públicos, pois teremos pacientes potencialmente mais graves do que aqueles sem cardiopatia congênita.<sup>25-26</sup>

2. Ter aterosclerose determina maior limitação laboral, maior tempo de inatividade e afastamento do trabalho na vida adulta. Grande parte dos indivíduos com cardiopatia congênita chega à vida adulta já com restrições ao trabalho; assim, a sobreposição de cardiopatia congênita e aterosclerose pode levar a maior invalidez na vida adulta deste grupo específico.<sup>27</sup>

3. As crianças do mundo moderno são cada vez mais seduzidas por alimentos pouco saudáveis e grandes atrativos eletrônicos como jogos, computadores e televisão, tornando-os fortes candidatos ao desenvolvimento de obesidade, hipertensão e dislipidemia e, por conseguinte, aterosclerose e doença cardiovascular na vida adulta. As

crianças e adolescentes com cardiopatia também são adeptos deste estilo de vida, seja por conta de suas limitações reais ou imaginárias, seja por um temor familiar permanente de que desenvolvam desnutrição importante, risco que desaparece após a intervenção cirúrgica ou hemodinâmica ou ainda por serem portadores de alterações vasculares próprias da cardiopatia, tornando-os ainda mais expostos ao desenvolvimento da aterosclerose.<sup>8</sup>

4. A idade ideal da prevenção da aterosclerose é na infância. Somente conhecendo os reais riscos da população de crianças e adolescentes com cardiopatia congênita é que poderemos intervir na prevenção deste grupo de crianças em nosso meio.<sup>28</sup>

## 2.1 PERGUNTA DE PESQUISA

*Qual o perfil de risco para a aterosclerose em crianças e adolescentes portadores de cardiopatia congênita, e quais os determinantes que influenciam neste risco?*

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Estabelecer o perfil de risco para aterosclerose em crianças e adolescentes portadores de cardiopatia congênita.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1) Determinar características das variáveis sócio demográficas, hábitos de vida, prevalência de fatores de risco para aterosclerose ou marcadores humorais relacionados à aterosclerose em portadores de cardiopatia congênita e sua relação com estado inflamatório.
- 2) Testar a associação entre espessura média-intimal carotídea e:
  1. Variáveis sócio demográficas;
  2. Fatores de risco;
  3. Tipo de defeito cardíaco;
  4. Marcadores humorais;
  5. Condições clínicas associadas às crianças portadoras de cardiopatia congênita;
  6. Composição corporal.
- 3) Testar as associações entre velocidade de onda de pulso e:
  1. Variáveis sócio demográficas;
  2. Fatores de risco;
  3. Tipo de defeito cardíaco;
  4. Marcadores humorais;
  5. Condições clínicas associadas às crianças portadoras de cardiopatia congênita;
  6. Composição corporal.



## **4 HIPÓTESES**

H1: Os marcadores de aterosclerose subclínica (espessura média-intimal carotídea e velocidade de onda de pulso) estão presentes e mais alterados em crianças e adolescentes portadores de cardiopatia congênita.

H2: As variáveis sóciodemográficas, clínicas, nutricionais, comportamentais, e humorais estão associadas com inflamação, espessura médio-intimal carotídea alterada e velocidade de onda de pulso elevada em crianças e adolescentes portadores de cardiopatia congênita.



## 5 REVISÃO DE LITERATURA

### 5.1 BUSCA SISTEMATIZADA DA LITERATURA

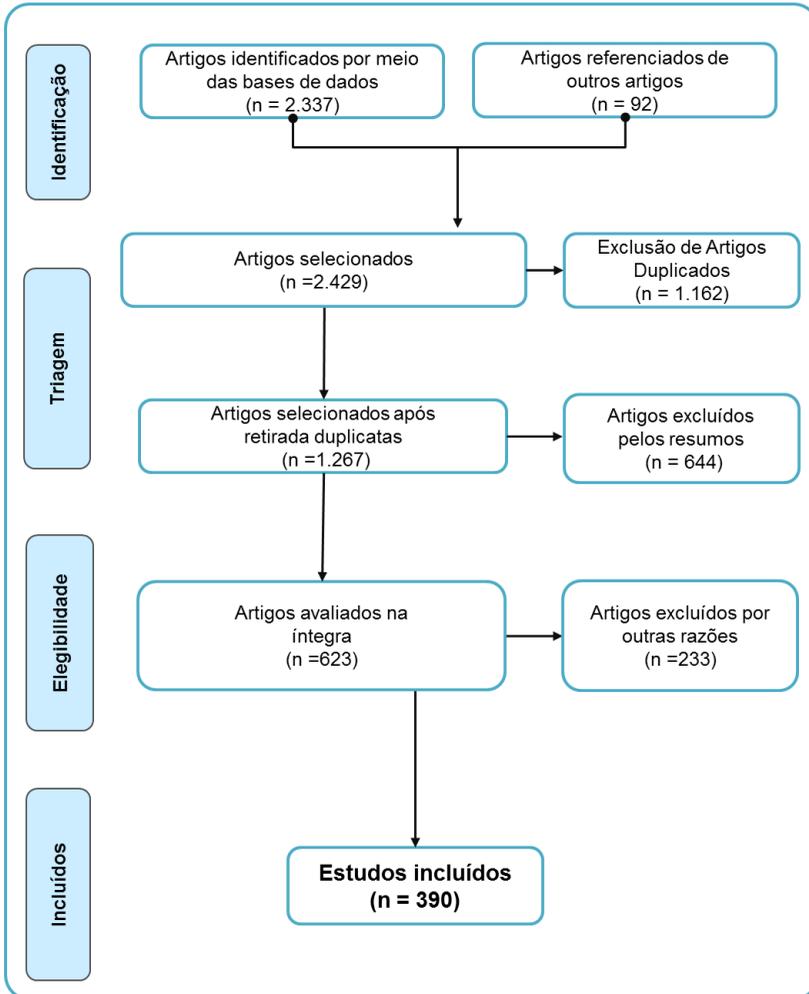
Para responder as perguntas de pesquisa, foram consultadas a Base de Dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) nas fontes de informação de Ciências da Saúde composta pelas bases: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) [LILACS, IBECs, Scie-Lo e Scielo-Br], Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE) e *Web of Science*. Além destas bases, consultou-se o Banco Digital de Teses e Dissertações – BDTD, onde foram encontradas 33 teses relacionadas com o objeto do estudo, das quais 18 foram selecionadas. Para a busca nas bases de dados, foram utilizados os operadores booleanos (“AND” e/ou “OR”) para estruturar as possíveis combinações. Utilizaram-se parênteses (para termos sinônimos) e aspas (para os termos com mais de uma palavra). Utilizou-se descritores em inglês validados pelo *Medical Subject Headings* (MeSH) (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>) e pelo Descritores em Ciências da Saúde, (DeCS) (<http://decs.bvs.br>).

Na consulta inicial, foram incluídos artigos científicos com resumos, dissertações e teses disponíveis na íntegra em meio eletrônico. O período de publicação escolhido para a primeira busca foi entre os anos de 2010 e fevereiro de 2015, nos idiomas português, inglês e espanhol e foram eleitos somente trabalhos realizados em humanos, com idade entre 0 e 18 anos. A segunda busca aconteceu em 2018, e visou em atualizar o tema com publicações de 2016 a abril de 2018. Especificamente, no tema aterosclerose em cardiopatia congênita, a pesquisa foi ampliada para faixa etária adulta e pesquisados artigos publicados sem restrição de data de publicação.

Inicialmente, realizou-se a identificação de artigos de interesse pelos títulos e resumos. Quando os mesmos não foram esclarecedores para a inclusão ou não do artigo, buscou-se o estudo na íntegra. Citações de interesse encontradas nos artigos selecionados também foram adicionadas gradativamente, segundo sua relevância.

Após a leitura dos resumos, alguns artigos foram excluídos e outros 92 acrescentados, por sugestão de artigos referenciados ou pela importância do tema.

**Figura 1** - Fluxograma referente à Estratégia de busca literária nas bases Medline-Pubmed e LILACS e respectivos resultados encontrados, período janeiro de 2010 a março de 2018



Fonte: [www.prisma.statement.gov](http://www.prisma.statement.gov), com dados da autora.

## 5.2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 5.2.1 Aterosclerose

#### 5.2.1.1 Definição e fisiopatologia

Por muito tempo, acreditou-se que a aterosclerose era uma doença crônico-degenerativa exclusiva de idosos. No entanto, na década de 50, ao analisar as artérias coronárias de soldados americanos jovens, mortos em combate, os autores encontraram a presença aterosclerose em 77 % das análises, demonstrando que, ao contrário do que se pensava, a aterosclerose inicia durante as fases iniciais da vida.<sup>29-30</sup>

Antes disso, porém, na década de 1930, Kermack et al., avaliando as taxas de mortalidade em adultos, na Suécia e Inglaterra, verificaram que a mortalidade precoce estava associada com condições de pobreza na infância, sustentado que o ambiente onde se vive do nos primeiros 15 anos de vida, é o fator mais importante para a saúde do adulto. No mesmo estudo, ao comparar a saúde das crianças que cresceram sob melhores condições sócioeconômicas, os autores sugeriram, ainda, que a mortalidade do adulto depende também da melhora da saúde materna, despertando, assim a ideia de que o ambiente de vida intrauterina também é importante para a vida adulta do indivíduo.<sup>31</sup>

Nesta mesma linha, nos anos 70, pesquisadores alemães sugeriram que o ambiente de vida pré-natal e pós-natal imediato é o fator mais importante para o aparecimento de doenças em uma fase mais tardia da vida. A partir daí, surgiu o conceito do *programming*, sugerindo que um insulto ocorrido em uma determinada fase do desenvolvimento seria capaz de programar a longo prazo a função ou mesmo estrutura do organismo.<sup>32</sup>

Foi na década de 1980, que a teoria de que as doenças crônicas iniciam na vida fetal, ganhou força no mundo, mais precisamente a partir do estudo de David Barker, que em 1986, avaliou a relação entre mortalidade infantil, nutrição nos primeiros meses de vida e condições adversas do ambiente com o risco de doença coronariana na vida adulta, reforçando a teoria de que as condições de vida durante o desenvolvimento do feto podem influenciar na aterogênese posteriormente, já na vida pós-natal.<sup>33</sup> Nesta mesma linha, o grupo de Barker evidenciou em outros estudos que, adultos que apresentaram baixo peso ao nascer estavam associados com hipertensão arterial sistêmica, à doença isquêmica aguda e até maiores taxas de mortalidade por doença cardiovascular, concluindo que o inadequado crescimento

intrauterino ou no período pós-natal imediato está associado com o aparecimento de doenças cardiovasculares na vida adulta.<sup>33-34</sup> A partir destes estudos, surgiu a hipótese “Origem fetal das doenças do adulto”, citada até os dias de hoje.<sup>34</sup>

Outros autores reforçam que a aterosclerose inicia já na vida fetal. Uma das teorias seria de que a hipercolesterolemia materna é associada com a formação de gordura nas artérias do feto, contribuindo para a aceleração da aterosclerose durante a infância.<sup>35-36</sup>

A hipótese da relação colesterol materno/fetal, suporta a hipótese de Barker, e reforça a de que fatores de risco cardiovasculares maternos (hipercolesterolemia, tabagismo, obesidade e *diabetes mellitus*) possam estar envolvidos com fatores genéticos, contribuindo para a “programação” fetal, já descrita, levando à disfunção endotelial, resistência insulínica, hipertensão arterial, aterosclerose e *diabetes mellitus* tipo 2, o que pode ser relevante no futuro deste indivíduo.<sup>36</sup> A programação fetal não termina com o nascimento, perpetua-se para o início da infância onde, combinado com o estilo de vida de “risco” iniciado por muitas crianças, acaba por influenciar no desenvolvimento das doenças cardiovasculares na vida adulta.<sup>37</sup>

Independentemente das teorias de origem da aterosclerose, acredita-se que, provavelmente vários fatores estejam envolvidos neste processo, tais como, ambiente externo, nutrição materna inadequada e estresse, que podem influenciar a regulação genética, a qual terá efeito prolongado, podendo perpetuar-se por toda a vida.<sup>34,38</sup>

Atualmente, sabe-se que a aterosclerose é uma doença inflamatória crônica subclínica, presente já na infância, como demonstrado em vários estudos anátomo-clínicos, onde estrias gordurosas, precursoras das placas ateroscleróticas, foram encontradas na camada íntima da aorta em crianças menores de 3 anos de idade, e nas coronárias, durante a adolescência.<sup>39-40</sup>

A aterosclerose é uma doença multifatorial, crônica, progressiva e sistêmica, que envolve o endotélio dos vasos, o qual é responsável pela homeostase vascular. A partir de uma agressão inicial ao endotélio, uma resposta inflamatória e fibroproliferativa é iniciada, alterando a função de homeostase e promovendo com isso uma resposta inflamatória local.<sup>41</sup>

As células endoteliais desempenham papel importante nesta homeostase, responsáveis por manter a integridade vascular. Funcionam como uma verdadeira barreira permeável, por onde ocorrem as trocas, difusão e transporte de substâncias, não permitindo adesão de plaquetas e leucócitos e atuando na manutenção dos tónus vasculares por meio da

liberação de óxido nítrico (ON), prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e endotelinas (ET). Produzem ainda fatores de crescimento e citocinas necessárias para manter a integridade da membrana basal e o perfeito equilíbrio das funções celulares endoteliais. Alterações em qualquer uma das funções dessa barreira serão responsáveis pela disfunção endotelial e pelo desencadeamento de interações celulares com monócitos, linfócitos T, plaquetas e células musculares lisas.<sup>42</sup> Paralelamente, ocorre a diminuição da produção de óxido nítrico pelo endotélio, diminuindo com isso a capacidade antiaterogênica e iniciando, assim, a formação do ateroma. A partir disso, inicia-se a proliferação celular na parede do vaso, o aumento da agregação plaquetária, o aumento das células inflamatórias, a diminuição das células endoteliais vasculares e o aumento da proliferação de células lisas.<sup>41,43</sup>

O ON é crucial na manutenção da homeostasia vascular, tanto que a disfunção endotelial baseia na biodisponibilidade do ON que, quando diminuída, sobreposta à ação de mediadores vasoconstritores e pró-ateroscleróticos, põe fim ao equilíbrio da barreira endotelial, iniciando o processo que dará origem à aterosclerose.<sup>44</sup>

O endotélio vascular possui uma interface dinamicamente mutável com propriedades estruturais e funcionais responsivas a uma variedade de estímulos, locais ou sistêmicos, que por uma modulação fenotípica passam para um estado disfuncional que pode constituir um importante fator de risco para a progressão da aterosclerose.<sup>45</sup>

Estudos experimentais e clínicos têm demonstrado que, após quaisquer agressões ao endotélio como: tabagismo, hipertensão arterial, *diabetes mellitus* e dislipidemia, ocorrem alterações funcionais adaptativas causadas pela liberação de várias substâncias com atividades pró e anticoagulantes, capazes de promover a adesão de moléculas.<sup>41,43</sup> Uma vez ativado este processo, inicia-se a produção de diferentes citocinas, interleucinas, fator de necrose tumoral alfa e interferon gama, fundamentais na iniciação e aceleração da progressão de todo processo aterosclerótico, associado ao processo de envelhecimento vascular e suas consequências para os órgãos-alvo.<sup>41</sup>

A disfunção endotelial é o evento desencadeante do aumento na permeabilidade celular, com a penetração de várias substâncias - como a gordura por exemplo - e células como macrófagos e linfócitos, que passam a se depositar no espaço subendotelial. Este processo é mediado por moléculas de adesão presentes no endotélio e em outras células: VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*), a ICAM-1 e 2 (*intercellular adhesion molecule*), E- seletina, molécula de adesão de fase aguda e a ELAM (*endothelial leukocyte adhesion molecule*). A

secreção das moléculas de adesão é regulada por citocinas endoteliais, como a interleucina-1 (IL-1), a interleucina-4 (IL-4), a interleucina-6 (IL-6), o TNF  $\alpha$  (fator de necrose tumoral  $\alpha$ ) e o interferon  $\gamma$  (INF $\gamma$ ). Na disfunção do endotélio, a concentração das citocinas se eleva, aumentando a produção das moléculas de adesão e favorecendo a adesão de outras células.<sup>42</sup>

As plaquetas atuam neste momento como agentes pró-inflamatórios, pois atuam não somente se depositando em camadas para a formação do ateroma, como perpetuando a ação inflamatória, secretando citocinas vasoativas que acabam promovendo adesão das plaquetas aos leucócitos e ativando a liberação do tromboxano A<sub>2</sub>, potente trombogênico. Após esta fase de ativação celular e disfunção endotelial, acontece a terceira e talvez mais importante etapa do processo aterogênico: a alteração da função vasomotora, pois as propriedades vasodilatadoras do endotélio são atenuadas, diminuindo a produção de ON e ainda estimulando um efeito vasoconstritor, pela inativação do ON circulante pelos radicais superóxidos (*reactive oxygen species* (ROS)) e pela produção da dimetilarginina, que também inibe a produção do ON (43). Neste momento, a enzima NO sintase endotelial (eNOS), que normalmente ajuda a manter o estado basal do endotélio, passa a direcionar sua ação para geração de ROS, desempenhando papel central no desequilíbrio da homeostase endotelial.<sup>46</sup>

Dois teorias são utilizadas para explicar a patogênese da aterosclerose: a hemodinâmica e a metabólica. A hemodinâmica considera que o primeiro e mais importante evento para que ocorra a lesão ao endotélio vascular é o dano hemodinâmico (*shear stress*), causado pelo atrito entre as camadas de células endoteliais e o fluxo sanguíneo viscoso. Diferentes padrões de fluxo sanguíneo variando desde homogêneos e laminares a turbulentos irão ocorrer de acordo com padrão anatômico dos vasos, resultando em significativos gradientes no fluxo sanguíneo, o que gera tensões e, conseqüentemente lesões sobre a parede.<sup>45</sup> Já a teoria metabólica acredita que a parede arterial é danificada por acúmulo de substâncias como lipídeos, radicais livres e mediadores da inflamação. Na prática, tende-se a considerar que ambas as teorias sejam de igual importância e que ocorram simultaneamente, pois a aterosclerose desenvolve-se em locais mais expostos a insultos hemodinâmicos, onde se depositam materiais que posteriormente formarão a lesão aterosclerótica.<sup>47-48</sup>

## 5.2.2 Epidemiologia

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem a mais importante causa de morte em todos os países, independentemente do grau de desenvolvimento. Acredita-se que as manifestações clínicas das DCV, como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico e doença vascular periférica, são causadas por um processo aterosclerótico progressivo, com uma fase pré-clínica de várias décadas de evolução.<sup>49</sup> Corroborando esta afirmação estão quatro estudos de coorte, cujos participantes foram seguidos da infância até a vida adulta (*Bogalusa Heart Study, Louisiana –EUA, Muscatine Study (EUA), Childhood Determinants of Adult Health study (CDAH) (Australia) e Cardiovascular Risk in Young Finns Study (YFS, Finland)*).<sup>18,47</sup>

A base da avaliação da aterosclerose são escores que estimam o risco de acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM) ou morte nos próximos 10 anos, e os quais, em sua maior parte, levam em consideração a idade, sexo, cor de pele, pressão arterial, *diabetes mellitus*, tabagismo e lípidos. Vários estudos e diretrizes internacionais foram criados para definir os riscos para doenças cardiovasculares (DCV) e estabelecer estratégias de tratamento e prevenção. O mais utilizado até os dias de hoje é o Escore de Risco de Framingham (ERF), criado em 1976.<sup>50</sup> Outros escores também utilizados com o mesmo fim, como a Avaliação Sistemática do Risco Coronariano (SCORE), o Algoritmo de Risco Cardiovascular - Segunda Versão (QRISK2) e (QRESEARCH) *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, para determinar estratégias de prevenção (ASSIGN), *systematic coronary risk evaluation, Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM)*, e o *Reynolds Score*.<sup>51</sup>

Para a faixa etária mais jovem, o *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis (PDAY)* é o escore mais aceito, pois seus parâmetros foram determinados para jovens de 15 a 34 anos.<sup>52</sup> A falta de sintomas de DCV entre os jovens contribui para uma subestimação dos reais riscos desta faixa etária pelos próprios profissionais de saúde. Além disso, esta subestimação do risco, associada a ausência de uma padronização na avaliação do risco nesta faixa, contribui para este problema.<sup>52-53</sup>

Para explicar como funcionam os escores de risco cardiovascular, tomemos como exemplo o ERF. Este é baseado em alguns fatores de risco clássicos, tais como sexo, idade, níveis séricos de colesterol, hipertensão arterial, tabagismo e *diabetes mellitus*. Classifica os indivíduos em três categorias: i) indivíduos de baixo risco, representam

cerca de 35% da população adulta maior de 20 anos dos Estados Unidos;ii) indivíduos de alto risco, incluindo aqueles com doença arterial coronariana existente, doença vascular, *diabetes mellitus*, ou múltiplos fatores de risco, que representam cerca de 25% dos adultos americanos; e iii)os indivíduos do grupo de risco intermediário, que correspondem aos 40% restantes da sua população adulta.<sup>50</sup>

Muitos estudos, no entanto, consideram que a estratificação de risco vigente, baseada apenas em fatores de risco tradicionais é limitada, argumentando que muitos episódios de infarto agudo do miocárdio (IAM) acontecem em indivíduos do grupo de risco intermediário. Tais indivíduos necessitam um olhar diferenciado pois, além de alguns ainda desenvolverem eventos aterotrombóticos – sugerindo que, talvez, estes escores não sejam suficientemente sensíveis – eles também precisam de um programa de prevenção e controle de seus fatores de risco, a fim de não aumentarem sua chance de ter doença aterosclerótica agravada.<sup>54</sup>

Assim, alguns autores sugerem a inclusão de medidas que possam avaliar a presença de disfunção vascular, incluindo a espessura médio-intimal carotídea (EMIC) microalbuminúria, inflamação (PCR), dilatação arterial mediada pelo fluxo e rigidez arterial.<sup>55</sup> E ainda outros meios que possam avaliar a presença ou extensão da aterosclerose subclínica: tomografia computadorizada das artérias coronárias para determinação do escore de cálcio.

Segundo a diretriz da *American Heart Association* (AHA) de 2013, além da avaliação dos tradicionais escores para avaliação de risco, a avaliação da aterosclerose subclínica deve ser incluída, permitindo uma melhor estimativa de risco cardiovascular desde os pacientes mais jovens até os mais idosos, podendo ser este um passo importante para suscitar mudanças no comportamento e de estilo de vida.<sup>56</sup>

### 5.2.2.1 Fatores de risco para aterosclerose

Alguns fatores de risco para a aterosclerose já são bem conhecidos: idade e sexo (homens com idade superior a 45 anos e mulheres após a menopausa), história familiar de doença arterial coronariana (DAC), dislipidemia, hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, obesidade, tabagismo, sedentarismo e condição socioeconômica.<sup>49,57</sup> Por outro lado, outros fatores como o estresse, aumento nos níveis de homocisteína, fibrinogênio e lipoproteína (a) (Lpa) ainda não estão amplamente reconhecidos, seja pela falta de estudos a respeito, seja pela ausência de padronização laboratorial uniformemente aceita.<sup>58</sup> Grande

parte destes fatores de risco pode ser influenciada por modificações no estilo de vida, tais como a mudança de hábitos alimentares e a prática de atividade física.<sup>49</sup>

Em estudo de Sun et al., em 2011, 6.328 indivíduos foram seguidos a partir da infância, durante três décadas. Os autores revelaram que crianças com sobrepeso ou obesidade que continuaram neste padrão na vida adulta, tinham mais fatores de risco para doenças cardiovasculares (*diabetes mellitus*, hipertensão arterial e sinais de aterosclerose na artéria carótida). Ao mesmo tempo, aquelas crianças com sobrepeso ou obesidade que se tornaram adultos não obesos, tiveram menos fatores de risco, com resultados semelhantes às crianças não obesas.<sup>47</sup>

A demonstração de que as DCV podem ter sua origem na infância e adolescência leva à necessidade de que estes fatores de risco sejam amplamente investigados neste período, com o objetivo de planejar intervenções cada vez mais precoces e, possivelmente, mais efetivas sobre esses fatores, reduzindo no futuro a morbidade e mortalidade para estes indivíduos.<sup>59</sup>

Grande parte das estratégias de prevenção das DCV e síndromes clínicas relacionadas baseiam-se em medidas que modifiquem os fatores de risco antes que lesões em órgãos alvo venham a acontecer.<sup>60</sup>

#### 5.2.2.1.1 *História Familiar*

A associação entre história familiar de DA e a presença de fatores de risco cardiovasculares na infância e adolescência está bem documentada em diversos estudos.<sup>61-63</sup> O início precoce do evento aterosclerótico nos pais constitui um dado importante na determinação do risco cardiovascular nos filhos. Quanto mais precoce for a manifestação clínica da maior será o risco ao qual a prole estará sujeita.<sup>40</sup> Em 1993, já era descrita, a existência de associação positiva entre o espessamento médio-intimal coronariano em crianças menores de 1 ano de idade e história familiar para DA.<sup>64</sup> Os estudos de Bogalusa (EUA) foram os primeiros a descrever a associação entre DAC, presente nos pais, e o perfil de risco cardiovascular em uma coorte, onde os descendentes eram acompanhados desde a infância até o início da vida adulta, descrevendo que os filhos de indivíduos com doença coronariana apresentaram peso, níveis de colesterol total, LDL-C (*Low-density lipoprotein cholesterol*) glicose e insulina superiores aos filhos cujos pais não apresentavam sinais clínicos de DA.<sup>61-62,65</sup>

A predisposição genética é um importante fator de risco não modificável para as DCV. Observa-se que existe herança genética para a aterosclerose, aumentando a suscetibilidade para o desenvolvimento de DAC.<sup>66</sup> No estudo realizado por Lima MCC, Romaldini CC e Romaldini JH, foi verificado que, das 109 crianças e adolescentes com história familiar de DCV prematura, 41,1% apresentaram um ou mais fatores de risco para a aterosclerose, sugerindo que a herança da aterosclerose também pode estar relacionada à predisposição dos fatores de risco.<sup>67</sup> Esses autores reforçam que o somatório de diferentes fatores de risco na vida adulta pode originar-se na infância. Assim, a história familiar de DA, principalmente nos pais, é um importante marcador na investigação e orientação de crianças e adolescentes que apresentam um risco potencial de desenvolver DA posteriormente.<sup>62,65</sup>

Veronesi et al., em um estudo europeu em 3 centros com baixa incidência de DCV, demonstraram que, para homens, principalmente aqueles com baixo nível de educação, a história familiar positiva, estava associada com a ocorrência de DCV.<sup>68</sup>

O comprometimento familiar e a herança de pais para filhos já são bem estabelecidos para alguns fatores de risco cardiovasculares como o *diabetes mellitus* tipo 2, a hipertensão arterial sistêmica, a hipercolesterolemia.<sup>69</sup> Inclusive, cerca de um terço das crianças cujos pais ou avós possuíam história de DCV precoce, apresentavam perfil lipídico alterado.<sup>40</sup> Para todos estes agravos, o estilo de vida influencia de forma direta no desenvolvimento dessas desordens, de forma que medidas de prevenção devem ser tomadas para que possam modificar esse cenário.<sup>69</sup>

### 5.2.2.1.2 Hipertensão arterial sistêmica (HAS)

A hipertensão arterial é um dos mais importantes fatores de risco modificáveis para a aterosclerose, em ambos os sexos, independentemente do grupo étnico e da faixa etária.<sup>70</sup> Estudos têm demonstrado que a hipertensão arterial acelera o processo aterosclerótico, contribuindo para a ocorrência precoce de manifestações das DCV.<sup>71</sup>

As crianças com níveis de pressão arterial mais elevados tendem a evoluir ao longo da vida, mantendo a pressão arterial mais elevada que as demais e apresentando maior probabilidade de se tornar um adulto hipertenso.<sup>70</sup>

Doenças cardiovasculares como o acidente vascular cerebral

(AVC) e infarto agudo do miocárdio (IAM), ocorrem após vários anos de hipertensão arterial. Consequentemente, estas complicações cardiovasculares aparecem na vida adulta, de forma que não é possível afirmar que a hipertensão arterial tenha iniciado na infância. No entanto, pode-se investigar marcadores que possam sugerir isso como: hipertrofia ventricular esquerda, rigidez arterial e excreção aumentada de proteínas na urina.<sup>12</sup>

Com a crescente epidemia de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes, a prevalência de HAS vem aumentando na infância. Consequentemente, a HAS tornou-se uma doença mais comum nesta faixa etária, de modo que a frequência de HAS entre crianças de 8 a 18 anos está em torno de 2 a 3,6 %, alcançando 10% após os 18 anos.<sup>72</sup> A pressão arterial elevada em crianças e adolescentes está ligada com grau de atividade física e obesidade, conforme verificado em uma análise de pouco mais de 4000 adolescentes na Macedônia.<sup>73</sup> A modificação precoce nos fatores de risco, especialmente HAS e obesidade, podem prevenir a progressão da aterosclerose, e as DCV.<sup>71</sup>

Metade dos adolescentes com pressão arterial elevada (usado como ponto de corte para HAS - PA >120/80 mmHg) têm algum outro fator de risco cardiovascular como obesidade, dislipidemia ou sedentarismo.<sup>74</sup> *O Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Children (STRIP) study*, um grande estudo longitudinal randomizado, destinado a avaliar se a intervenção dietética é capaz de modificar os fatores de risco na adolescência, demonstrou que a intervenção dietética diminui a pressão arterial elevada em ambos os sexos, além de diminuir as concentrações de triglicerídeos, confirmando que o modo saudável de vida pode contribuir para diminuir os riscos cardiovasculares na vida adulta.<sup>75</sup>

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença crônica de alta prevalência em todo o mundo. No Brasil, estudos mostram prevalências que variam entre 22,3% e 43,9% em adultos. Muitas crianças deixam de receber o diagnóstico de hipertensão arterial em decorrência da falta de exame rotineiro e pela crença de que a HAS é rara na infância.<sup>70</sup>

Em estudo realizado na Paraíba, 13,6% das crianças apresentavam níveis pressóricos elevados, destas 8,4% eram consideradas pré-hipertensas, e, portanto, com risco de desenvolver HAS no futuro. Neste mesmo trabalho houve forte associação entre PA elevada e obesidade, sendo demonstrado que a chance de uma criança ter pressão elevada aumenta em 1,17 para cada unidade do índice de massa corpórea (IMC).<sup>76</sup>

Mesmo que a hipertensão arterial seja considerada importante fator de risco cardiovascular em adultos, ainda existem poucos trabalhos publicados com crianças. Uma recente revisão sistemática, que incluiu 28 artigos sobre o tema, refere que existem evidências sugerindo a associação entre pressão arterial elevada e EMIC na infância, quando esta foi ajustada para outros fatores de risco, sugerindo que a EMIC possa ser utilizada para decisão do início precoce do tratamento farmacológico.<sup>77</sup> Em um estudo, com crianças normotensas, cujos pais são portadores de hipertensão arterial sistêmica, a EMIC e a elasticidade arterial eram diminuídas em todas as crianças, mostrando que o componente genético e o ambiental possam interferir na presença de aterosclerose subclínica em crianças saudáveis.<sup>78-79</sup> Dados semelhantes também encontrados em uma coorte no Brasil, comparando crianças saudáveis com crianças hipertensas, a qual revelou que a EMIC está aumentada em crianças e adolescentes hipertensos, independentemente de idade, sexo e IMC.<sup>80</sup>

#### 5.2.2.1.3 Dislipidemia

A dislipidemia é um distúrbio no metabolismo dos lipídios e pode acontecer por diferentes maneiras, levando a mudanças na concentração dos lipídios do plasma ou até mesmo na sua função, podendo agir isoladamente ou, interagindo com outros fatores de risco cardiovasculares, atuando no aparecimento da aterosclerose.<sup>81</sup>

Segundo Rabelo, a dislipidemia é causada pelas alterações na produção, no catabolismo ou no seu *clearance*, em consequência de fatores genéticos e/ou ambientais, dieta inadequada e/ou sedentarismo. De acordo com o Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol a hipercolesterolemia, é o principal preditor das DCV.<sup>40,82</sup>

Níveis séricos aumentados de HDL-C (*High-density lipoprotein cholesterol*) diminuem o risco relativo para a DCV. O mecanismo para esse efeito protetor ocorre pela habilidade do HDL-C fazer o transporte reverso do colesterol, ou seja, de removê-lo das células e transportá-lo para o fígado para posterior excreção. O HDL-C também previne a oxidação e agregação das partículas de LDL-C na parede arterial, diminuindo o potencial aterogênico desta lipoproteína.<sup>82</sup>

Em estudo realizado por Giuliano et al., em uma amostra populacional do município de Florianópolis, SC, foram identificados, em 1.053 escolares de 7 a 18 anos, valores médios de colesterol total, triglicerídeos, LDL-C e HDL-C, respectivamente, de 162, 93, 92 e 53

mg/dl. Nesse estudo, 10% dos indivíduos apresentaram hipercolesterolemia, 22% hipertrigliceridemia, 6% LDL-C elevado e 5% HDL-C baixo.<sup>83</sup> Outro estudo brasileiro, revelou elevada prevalência de hipercolesterolemia, presente em 35% de 1.600 escolares com idades de 7 a 14 avaliados.<sup>66</sup> Assim como a prevalência de obesidade cresce a cada dia, a dislipidemia também vem se sobressaindo entre os estudos pediátricos. Dessa forma, modelo genético para dislipidemia vem sendo discutidos e têm demonstrado que existe associação entre os níveis de elevados de LDL-C na infância e a ocorrência de eventos cardiovasculares na vida adulta.<sup>84</sup>

A partir de dados do “*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*” (CARDIA), os autores acompanharam os níveis de colesterol de crianças por 20 anos, e concluíram que, com o crescimento, mesmo aqueles com resultados iniciais não adequados, a mudança precoce no estilo de vida pode evitar a progressão de placas de aterosclerose no futuro.<sup>85</sup>

Além da alteração lipídica, a presença de 3 a 5 dos fatores de risco cardiovasculares (hiperglicemia, hipertrigliceridemia, resistência insulínica, obesidade, baixos níveis de HDL-C e HAS) caracteriza a “síndrome metabólica”, hoje presente e reconhecida na infância. Diante do cenário atual, a síndrome metabólica é uma situação grave que vem acometendo crianças em idade cada vez mais precoces.<sup>86</sup> A identificação das crianças suscetíveis à síndrome metabólica, se faz necessária para que se possa evitar o aparecimento de comorbidades ainda piores.<sup>87</sup>

#### 5.2.2.1.4 *Diabetes Mellitus*

De acordo com as recomendações da *American Heart Association* sobre os riscos cardiovasculares na infância, o *diabetes mellitus* é considerado, dentre outros, como doença com alto risco cardiovascular. Sabe-se que crianças com *diabetes mellitus* tipo 1 terão chance de apresentar sinais de doença cardiovascular cerca de 30 anos após o diagnóstico inicial da doença.<sup>88</sup>

O *diabetes mellitus* constitui um dos mais importantes problemas de saúde pública no mundo, principalmente nos países em desenvolvimento.<sup>82</sup> Seus fatores de risco são a hiperglicemia, as alterações lipoprotéicas e a hipertrigliceridemia, que causam modificações na biologia vascular e aceleram os eventos moleculares e celulares que levam à aterosclerose.<sup>40</sup>

As doenças cardiovasculares causadas pela aterosclerose são a

principal causa de morte em adultos com *diabetes mellitus* tipo 1. A detecção precoce de aterosclerose subclínica pode modificar a evolução destes indivíduos. Crianças com tal enfermidade, com hemoglobina glicosilada aumentada e elevação da pressão arterial, mostram maior progressão da aterosclerose.<sup>89</sup> No *diabetes mellitus* tipo 2, as DCV são consideradas complicações graves, de forma que, segundo dados do *Centers for Disease Control and Prevention* (2014), indivíduos adultos com *diabetes mellitus* tipo 2 e doenças cardiovascular tem 1,7 vezes mais chance de morte, quando comparados com indivíduos sem DCV.<sup>90</sup>

Infelizmente, o *diabetes mellitus* raramente acontece sozinho. Outros fatores de risco cardiovasculares o estão acompanhando. Estudos têm mostrado que 15% das crianças com *diabetes mellitus* tipo 1, têm colesterol elevado, em particular o LDL-C, e, aproximadamente 4 a 7 % têm HAS.<sup>91-92</sup> No *SEARCH study*, com 535 adolescentes e adultos jovens portadores de *diabetes mellitus* tipo 1 e 60 portadores de *diabetes mellitus* tipo 2, os autores encontraram valores elevados da VOP, tanto nos portadores de *diabetes mellitus* tipo 1 como no tipo 2, porém os valores foram piores nos portadores de *diabetes mellitus* tipo 2. Em ambos estavam presentes hipertensão arterial e obesidade central, os quais estavam significativamente associados a VOP elevada.<sup>93</sup>

Dados recentes do *Centers for Disease Control and Prevention* de 2017, mostram que 43,5% dos diabéticos adultos nos EUA apresentam obesidade, 26% sobrepeso, 40,8% inatividade física, 58% dislipidemia e 15,8% são tabagistas.<sup>94</sup>

Em tempos onde o sobrepeso e a obesidade, o sedentarismo e os hábitos pouco saudáveis de alimentação estão tão em alta, o *diabetes mellitus* tipo 2, surge como uma comorbidade entre crianças e adolescentes. Juntos, estes fatores levam a um processo inflamatório, e conseqüentemente à aceleração da progressão da aterosclerose.<sup>95</sup>

A EMIC é considerada um marcador precoce de aterosclerose, sendo considerado um preditor de doença cardiovascular em indivíduos obesos e diabéticos. Vários estudos com diabéticos têm demonstrado isso, de forma que, quanto mais altos os níveis de insulina (resistência insulínica) ou glicose (deficiência de insulina), maior a EMIC, confirmando que para prevenir a aterosclerose em pacientes diabéticos é necessário controlar adequadamente a glicemia.<sup>96</sup>

### 5.2.2.1.5 Obesidade

Existem fortes indícios mostrando a relação entre risco cardiovascular e obesidade e o desenvolvimento de doença

aterosclerótica no início da infância. Dados de necropsia de crianças obesas, mostram placas de gordura nas camadas endoteliais das artérias coronárias.<sup>97</sup>

Dados do *Global Burden of Disease*, em 2015, mostraram que a obesidade atingiu um total de 107,7 milhões de crianças e 603,7 milhões de adultos no mundo. Considerando todas as comorbidades que agrega, a obesidade é considerada um dos problemas de saúde mais graves do mundo atual. Considerando que, desde 1980, a prevalência de obesidade vem aumentando continuamente, hoje, mais de 2 bilhões de pessoas entre adultos e crianças sofrem de problemas de saúde relacionados ao excesso de peso.<sup>98</sup>

A prevalência da obesidade na infância e na adolescência traz consequências em curto e longo prazo, e, geralmente, está associada a um perfil lipídico anormal, com aumento da concentração de colesterol total, triglicerídeos e LDL-C, assim como com diminuição de HDL-C, tornando a obesidade um importante preditor das DCV.<sup>99</sup> Nos últimos trinta anos, observou-se um rápido declínio da prevalência de desnutrição em crianças e adolescentes e uma elevação, num ritmo mais acelerado, da prevalência de sobrepeso/obesidade.<sup>40,99</sup> A análise dos dados de crianças e adolescentes de 2 a 17 anos, da Pesquisa sobre Padrão de Vida (PPV), coletados no Brasil em 1997 pelo IBGE, demonstrou que a prevalência de obesidade foi de 10,1%, sendo maior no Sudeste (11,9%) do que no Nordeste (8,2%).<sup>100</sup> O aumento da prevalência de obesidade em crianças e adolescentes, tornou-se mais evidente nos últimos 20 anos,<sup>101-102</sup> com isso apareceram outras comorbidades na infância e vida adulta, incluindo *diabetes mellitus* tipo 2, hipertensão arterial, apneia do sono, hiperlipidemia, isolamento social, depressão e alterações comportamentais.<sup>102-104</sup>

Além disso, a obesidade pode estar acompanhada de outras consequências. Após um seguimento médio de 23 anos, autores encontraram que a presença de obesidade, intolerância à glicose e hipertensão arterial na infância estão fortemente associados com morte prematura na vida adulta.<sup>105</sup> Não bastassem estes agravos, outros fatores relacionados com a obesidade podem levar ao desenvolvimento de doença arterial precoce em adultos jovens. Um destes fatores observados foi a presença de altos níveis de paratormônio circulante nos obesos, o que desregula a homeostase cálcio- fósforo, podendo afetar o processo de calcificação vascular, colaborando para a formação de placas de aterosclerose.<sup>106</sup>

Sabendo da associação entre os fatores de risco cardiovasculares e a obesidade, estudos têm surgido no intuito de diagnosticar

precocemente a aterosclerose subclínica nesta população, concluiu-se que a obesidade tem um impacto negativo muito importante sobre a EMIC, sendo esta muito mais espessada nos indivíduos obesos quando comparadas às medidas dos indivíduos com peso normal. Isso reforça que estratégias para controle da obesidade são obrigatórias na infância, a fim de reduzir os riscos cardiovasculares na vida adulta.<sup>107</sup>

#### 5.2.2.1.6 *Tabagismo*

O cigarro, além de ser fator de risco para o baixo peso ao nascer, para o descolamento prematuro da placenta e para doenças pulmonares, é um fator de risco importante nas DCV, por diminuir as concentrações sanguíneas de HDL-C.<sup>40</sup> A exposição passiva ao tabaco parecer estar relacionada a baixos níveis plasmáticos de HDL-C, o que está associado com disfunção endotelial significativa. Em relação aos efeitos diretos, há evidências de que obstrução leve nas vias aéreas e diminuição da função pulmonar em adolescentes estão relacionados ao tabagismo.<sup>108</sup> Portadores de doença arterial coronariana, quando tabagistas de longa data, parecem apresentar lesão endotelial permanente secundária à inibição da fibrinólise, uma vez que o tabaco tem efeitos pró-trombóticos e pró-aterogênicos responsáveis pela sua toxicidade ao endotélio.<sup>109</sup>

Em estudo realizado em 5 cidades da Finlândia com 2.448 participantes seguidos durante 26 anos, aqueles com exposição parental ao tabaco na infância apresentaram 2 vezes mais risco de desenvolver placa em carótidas na vida adulta, quando comparados com participantes não expostos.<sup>110</sup> Este mesmo grupo finlandês, já havia publicado em 2008 outro estudo, sugerindo que a exposição familiar ao tabaco durante a gestação, causa danos irreversíveis na parede vascular, lesões estas precursoras da aterosclerose.<sup>111</sup> Além disso, indivíduos expostos ao cigarro e sem sinais de doença cardiovascular pré-existente, apresentam uma tendência para o aumento da rigidez arterial; no entanto, geralmente, estes indivíduos agregam outros fatores de risco como maior IMC e EMIC mais elevada.<sup>112</sup>

#### 5.2.2.1.7 *Hábitos alimentares*

Outro fator de risco que tem sido apontado como um dos responsáveis pela maior prevalência das DCV é o atual padrão

alimentar. Mudanças no padrão dos hábitos alimentares vem levando à redução do consumo de vegetais e frutas e um aumento no consumo de gordura saturada e animal, acarretando uma menor ingestão de micronutrientes alimentares antioxidantes, que por sua vez, são importantes para controlar ou reduzir a ação deletéria dos radicais livres no organismo, pois retardam ou impedem a sua oxidação.<sup>66,113</sup>

A ingestão de carboidratos derivados de amidos e açúcar de adição foram positivamente associados com maior risco de doença cardiovascular, enquanto as gorduras insaturadas, especialmente as gorduras poli insaturadas e carboidratos de boa qualidade foram associados à redução do risco de DVC.<sup>114</sup> Recentemente, a *American Heart Association* alertou para os riscos do consumo de açúcar de adição pelas crianças, por encontrar forte associação entre o alto consumo de açúcar de adição e o aumento na incidência de doenças cardiovasculares, pois o consumo exagerado de calorias está associado com a obesidade e a dislipidemia infantil, que irão juntos culminar no aparecimento de DCV na vida adulta.<sup>87</sup>

Outros autores já descreveram achados semelhantes, descrevendo associação entre o consumo de açúcar de adição e o aparecimento doenças como a de esteatose hepática, dislipidemia, resistência insulínica, hiperuricemia, *diabetes mellitus* tipo 2, obesidade e também doença cardiovascular.<sup>115</sup>

O padrão dietético na infância pode influenciar na aterosclerose na vida adulta. Uma sugestão para explicar esta constatação, é que crianças com dietas pobres em vegetais e frutas apresentaram maior EMIC na vida adulta. Já a ingestão de dietas ricas em frutas e vegetais está associada com melhor função vascular na vida adulta.<sup>116</sup> Após encontrar associação entre a ingestão de sal e gorduras com excesso de peso, elevações na pressão arterial e resistência insulínica, o grupo canadense sugere que mudanças no padrão dietético das crianças, com menor ingesta destes elementos, podem contribuir para a prevenção da obesidade e hipertensão arterial em crianças e jovens, diminuindo, assim, o risco de doenças como a síndrome metabólica e doenças cardiovasculares, num futuro próximo.<sup>117</sup> Assim, estes dados sugerem que a nutrição na infância tem importante papel na progressão da aterosclerose na vida adulta.

#### 5.2.2.1.8 Sedentarismo

Por fim, o comportamento sedentário (televisão, jogos eletrônicos, celular), tem sido apontado como outro fator de risco para

as DCV em crianças e adolescente.<sup>118</sup> Observou-se que as crianças diminuíram o nível de atividade física nas últimas décadas por várias razões, como a menor tendência de caminhar e/ou andar de bicicleta e o aumento do uso de carros para transporte. Houve também uma diminuição de atividades recreativas e esportivas realizadas no tempo livre das crianças, com o aumento de atividades sedentárias, como assistir à televisão, jogos eletrônicos e fazer uso do computador.<sup>119</sup>

Sabe-se que a prática de atividade física exerce um efeito positivo no controle dos riscos cardiovasculares em adultos e em crianças. Ela é, também, considerada uma estratégia para o seu desenvolvimento físico.<sup>120</sup>

O comportamento sedentário não poupa nenhuma faixa etária, etnia ou sexo e, assim como a obesidade, está se tornando um problema do mundo moderno. Quanto mais avanços tecnológicos, mais tempo sentado, menos atividade física.<sup>121</sup> Em 2003 e 2004, o *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)*, acompanhou 6329 indivíduos de 6 a 85 anos de idade, por 7 dias da semana, por meio de um acelerômetro. Em torno de 55 % dos participantes apresentavam comportamento sedentário, o qual, por sua vez, era maior ainda entre os adolescentes de 16 a 19 anos e idosos com mais de 70 anos, com taxas de 59% e 69% respectivamente.<sup>122</sup> Em um outro grande estudo, com 222.497 adultos, os autores demonstraram que tempo de tela prolongado está altamente associado com elevadas taxas de mortalidade, independentemente de atividade física, com isso reduzindo a função metabólica e vascular, o que contribui para o aparecimento das DCV. Este fato é tão ruim para os adultos, quanto para crianças, pois os dados revelam que, na infância, baixa intensidade de atividade física e sedentarismo estão associados com maior prevalência de obesidade infantil.<sup>59,124</sup>

Há poucos estudos sobre a prevalência de sedentarismo em crianças e adolescentes no Brasil, podendo variar de 42% a 93,5%, dependendo do critério utilizado.<sup>113</sup> De acordo com o programa de intervenção PICCOLI (Programa de Intervenção Cardiometabólica em Crianças Obesas, Lúdico e Interdisciplinar), que constitui na prática de exercício físico com atividades de caráter lúdico e orientação nutricional para escolares de 8 a 11 anos, os efeitos da atividade física são positivos na melhora do perfil de risco cardiovascular de crianças obesas, especialmente na redução do IMC, do colesterol total, do LDL-C, da pressão arterial diastólica e da EMic.<sup>123</sup> Contrariando estes achados, outro estudo descreve que o comportamento sedentário na infância não está prospectivamente associado com a presença de aterosclerose na

adolescência, no entanto, observa que as crianças que exerciam atividades físicas moderadas ou vigorosas apresentavam associação com menor massa gorda, menores taxas de insulina e HDL-C e assim melhor escore de risco cardiometabólico.<sup>124</sup> Já em adultos e adolescentes portadores de *diabetes mellitus* tipo 2, os autores observaram que a atividade física pode estar associada à melhora da elasticidade arterial e do perfil glicêmico dos pacientes, demonstrando que a instituição da atividade física pode auxiliar no combate aos fatores de risco para a aterosclerose, bem como para evitar a lesão de órgãos-alvo.<sup>125</sup>

#### 5.2.2.1.9 *Peso ao nascer*

Dados sugerem que o peso ao nascer possa estar associado com o aparecimento precoce de aterosclerose. Dentre os inúmeros estudos da coorte da Finlândia (*Finns Study*), alguns foram desenvolvidos em recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, que durante a vida fetal sofreram restrição de crescimento. Neste grupo, os autores encontraram pressão sistólica mais elevada e maior disfunção endotelial, quando comparados aos indivíduos nascidos com peso adequado e com a mesma idade gestacional.<sup>126-127</sup> Estes achados são corroborados por um grupo espanhol que, estudando a EMIC em fetos encontrou que aqueles com restrição de crescimento intrauterino, apresentavam valores maiores do que aqueles com peso normal para a idade gestacional.<sup>128</sup>

Um estudo brasileiro com recém-nascidos a termo e baixo peso ao nascer, a autora demonstra que estes recém-nascidos 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 da vida fetal podem estar diretamente relacionados com o desencadeamento do processo aterosclerótico após o nascimento.<sup>129</sup>

### 5.2.3 **Histórico da prevenção da aterosclerose na infância**

O estudo de maior impacto sobre os fatores de risco para aterosclerose na infância e sua tendência de se perpetuarem durante o crescimento e desenvolvimento foi desenvolvido na cidade de Bogalusa, nos EUA, a partir de 1972.<sup>130-132</sup> Este estudo estende-se até os dias de hoje, tendo produzido mais de 800 publicações sobre fatores de risco para doença coronariana na infância. Foram selecionadas 22.000 pessoas

de 5 a 14 anos em uma comunidade semi-rural composta por brancos e negros. Foram avaliados a dieta, o tabagismo, a atividade física, a história familiar, os dados antropométricos e a dosagem de lipídeos séricos. A coleta de dados foi feita a cada três anos. O objetivo inicial do trabalho foi traçar padrões de normalidade, detectar interrelações entre os fatores de risco e determinar qual a tendência dos fatores se manterem com o crescimento das crianças. Suas principais conclusões foram:

- Os fatores de risco para aterosclerose e a hipertensão arterial sistêmica iniciam-se na infância;
- Para cada idade há valores considerados normais para IMC, lipídeos séricos e pressão arterial;
- Dieta, sedentarismo e tabagismo podem influenciar estes fatores;
- A educação precoce pode modificar o risco de doença aterosclerótica coronariana.

Em 1970, desenvolveu-se em Iowa (EUA) uma pesquisa sobre a saúde de escolares na cidade de Muscatine, nome dado ao trabalho, que reforçou os achados de Bogalusa, principalmente sobre transformações do perfil lipídico durante o crescimento e o desenvolvimento.<sup>99,102,133-135</sup>

Em 1972, outro grande estudo surgiu, um estudo multicêntrico do qual participaram americanos, canadenses, israelenses e russos, o “*Lipid Research Clinics-Prevalence Study*” cujo objetivo principal era determinar qual a distribuição dos níveis lipídicos na população infantil e sugerir critérios de normalidade para as frações lipídicas.<sup>134</sup>

Preocupados com alta incidência de doença coronariana na Finlândia entre 1960 e 1970, quando o *The Seven Countries Study* mostrou que os níveis de colesterol estavam mais elevados que os demais estudos realizados em outros países, e sabendo que já havia sido demonstrado em vários estudos que a aterosclerose começa na infância, iniciou-se naquele país, no final de 1970, o *The Cardiovascular Risk in Young Finns Study*, a fim de estudar os riscos cardiovasculares em crianças e adolescentes em diferentes partes do país.<sup>136</sup>

Depois de 2 estudos menores, com 1.200 crianças aproximadamente, em 1980, foi realizado o primeiro grande estudo envolvendo 3596 crianças e adolescentes com as idades de 3,6,9,12,15 e 18 anos de idade. Em 2001, este mesmo grupo foi reestudado, agora como jovens com idade entre 24 e 39 anos de idade. Inicialmente eram avaliados exame físico, dados antropométricos e resultados bioquímicos; depois foram acrescentados avaliação vascular (espessura

médio-intimal), avaliação das condições socioeconômicas e psicológicas e avaliação genética.<sup>137</sup>

Após 21 anos de seguimento desta coorte, os autores concluíram que a exposição precoce aos fatores de risco influencia nos marcadores de aterosclerose subclínica no início da vida adulta.<sup>136</sup> Após avaliação da espessura médio-intimal, o grupo concluiu que:

- Crianças cujos os pais são fumantes têm risco aumentado de desenvolver placas ateroscleróticas nas artérias carótidas;<sup>110</sup>
- Crianças e adolescentes expostas aos fatores de risco para aterosclerose na infância (altos níveis de LDL-C, triglicerídeos, glicemia, baixos níveis de HDL-C e pressão sistólica e diastólica elevadas, obesas ou com sobrepeso e tabagistas) apresentam maior espessura médio-intimal na vida adulta;<sup>137</sup>
- Adultos nascidos pequenos para a idade gestacional, com restrição de crescimento intrauterino apresentam medidas sugestivas de disfunção endotelial, substrato para o desenvolvimento de aterosclerose.<sup>127</sup>

Na Austrália, em 1985, um estudo nacional- *Childhood Determinants of Adult Health Study (CDAH)*, coletou informações sobre fatores de risco cardiovascular em 8498 escolares e adolescentes, com idade entre 7 e 15 anos. O estudo foi realizado em duas fases, uma na infância e outra na vida adulta. Inicialmente, foram avaliados dados antropométricos, atividade física, pressão arterial sistêmica, testes bioquímicos e questionário (dieta, tabagismo, consumo de álcool e dados de saúde). Entre 2004 e 2006, estes indivíduos foram estudados novamente, desta vez com idade entre 26 e 36 anos. As mesmas medidas foram repetidas e acrescentadas medidas de imagem a fim de avaliar função vascular, função ventricular, análise genética e dados sobre saúde mental. Em 2009, iniciou-se um segundo seguimento para os então adultos, com questionário e avaliação da saúde mental, condições socioeconômicas e hábitos de vida.<sup>138-139</sup>

Outras três coortes, realizadas nos EUA merecem destaque: *Minneapolis Childhood Cohort Studies*, *Princeton Lipid Research Clinics Study* e *The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study (NGHS)*.

A coorte de Minesota (*Minneapolis Childhood Cohort Studies*) é composta por três estudos de coorte separados, com recrutamento durante a infância e reavaliação na terceira e quarta décadas de vida. O primeiro estudo iniciou em 1978, com 13.000 escolares entre 7 e 9 anos, seguidos até 20 anos de idade, com dados antropométricos, pressão

arterial e testes laboratoriais. O segundo estudo iniciou em 1985, com 20.000 estudantes de quinta a oitava série, da cidade de Mineápolis, os quais foram reavaliados com idade entre 25 a 30 anos. O terceiro estudo, iniciou em 1995, com avaliação de 13.000 estudantes de quinta a oitava série, também de Mineápolis, os quais foram reavaliados com 13,15,19 e 24 anos, para avaliação antropométrica, pressão arterial, testes bioquímicos, estudos vasculares e tomografia abdominal.<sup>136</sup>

O *Princeton Lipid Research Clinics Study* visou estudar a prevalência de dislipidemias, e outros fatores de risco cardiovasculares na população americana. O estudo aconteceu em escolas públicas e paroquiais de *Princeton City School District* (PSD), e incluiu crianças de 6 a 18 anos de idade. O primeiro estágio, incluiu 6.775 estudantes, com avaliação da ingesta de gorduras, medidas de colesterol, triglicerídeos, dados socioeconômicos, e relação com história familiar. O segundo estágio aconteceu 6 semanas mais tarde e envolveu 91% dos participantes do primeiro estágio. Um dos objetivos do grupo era avaliar a mudança nos fatores de risco para DCV em 2 momentos: o primeiro, entre 1973 e 1975, e o segundo, entre 1989 e 1990. Os autores concluíram que a prevalência de obesidade aumentou de 12,5 % para 25,3% e a prevalência de hipercolesterolemia aumentou de 8,0 para 14,8%, demonstrando um aumento global nos fatores de risco para DAC e que medidas de prevenção precisariam ser iniciadas. (140). Outro estudo do grupo demonstrou que a presença de síndrome metabólica na infância pode ser indicativa de DCV na vida adulta e que, por isso, medidas de prevenção devem ser iniciadas na infância.<sup>141</sup>

O *National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study* (NGHS) era, originalmente, uma coorte com objetivo de identificar as diferenças raciais em indivíduos brancos e negros e a relação com fatores de risco cardiovascular. Em um dos estudos dos grupos, os autores concluíram:

A incidência de sobrepeso aumentou entre as meninas da adolescência para a vida adulta, sendo de 7% para 10% entre as brancas e 17% para 24% entre as negras.

Meninas que apresentavam sobrepeso na infância tinham 11 a 30 vezes mais obesidade na vida adulta.

Sobrepeso foi significativamente associado com aumento da gordura corporal, circunferência da cintura, alterações na pressão arterial e níveis séricos de colesterol HDL-C e triglicerídeos.

A fusão destes estudos deu origem ao *The Internacional Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium*, uma grande coorte contendo medidas dos fatores de risco para DAC presentes na infância e

que poderão ser seguidos até a vida adulta.<sup>138</sup>

A partir destes dados foi possível determinar valores de normalidade para colesterol total, LDL-C, HDL-C e triglicerídeos, de forma a definir com maior acurácia os adolescentes com risco de desenvolver dislipidemia na vida adulta. A investigação dos fatores de risco para DCV permite que os jovens com aterosclerose subclínica possam ser identificados.<sup>142</sup>

Dos trabalhos nacionais, alguns merecem destaque, desenvolvidos nas cidades de Bento Gonçalves,<sup>143</sup> Belo Horizonte,<sup>144</sup> São Paulo,<sup>145</sup> Campinas,<sup>66</sup> Florianópolis<sup>83</sup> e Fortaleza<sup>146</sup>. Os três primeiros mostraram que no Brasil há valores de lipídeos muito semelhantes a estudos internacionais. O de Campinas reforçou a presença da relação entre história familiar precoce de IAM e maiores taxas de lipídios séricos em seus filhos. O estudo de Florianópolis mostrou que os lípides foram mais elevados nas crianças de escola privada, do sexo feminino e menores de 10 anos, e o último, de Fortaleza, apontou que existe associação entre EMIC e escolaridade materna, excesso de peso, hipercolesterolemia, PCR elevado e hipertensão arterial diastólica.

Como estratégia para 2020, a *American Heart Association (AHA)*, determinou uma nova direção, focando não somente na prevenção de eventos cardiovasculares, mas também na promoção da saúde cardiovascular.<sup>147</sup> O objetivo seria ajudar cada indivíduo a se mover em direção à sua própria saúde cardiovascular, a fim de atingir ao menos 4 das 7 medidas consideradas importantes para a monitoração da saúde cardiovascular ao longo do tempo.<sup>147-148</sup>

- 1) Pressão arterial sistólica (PAS) <120 mmHg e Pressão arterial diastólica (PAD) <80 mmHg;
- 2) Dieta adequada;
- 3) Colesterol total  $\leq 5,17$  mmol/l ( $\leq 200$  mg/dL);
- 4) Glicemia de jejum <5,6 mmol/l (<100 mg/dL);
- 5) Índice de massa corporal (IMC) <25 kg/m<sup>2</sup>;
- 6) Atividade física  $\geq 150$  min/semana (moderada) ou  $\geq 75$  min/semana (intensa);
- 7) Não fumar: nunca ou ter parado há pelo menos 12 meses.

Em uma análise das principais coortes sobre riscos cardiovasculares na infância realizadas em três continentes, observou-se que, apesar dos diferentes estilos de vida e indicadores de saúde avaliados, as condições socioeconômicas na infância e a presença ou não de tabagismo pelo adolescente ou pela família da criança são os

fatores que mais influenciaram na saúde cardiovascular dos adultos. Assim, se a aterosclerose está presente desde a infância, por estes achados, as crianças de menor classe socioeconômica e ou com pais tabagistas devem receber maior atenção na prevenção da mortalidade e morbidade das doenças cardiovasculares.<sup>147</sup>

## **5.2.4 Aterosclerose em adultos e crianças com cardiopatia congênita**

### **5.2.4.1 Aterosclerose em adultos portadores de cardiopatia congênita**

Com a melhora expressiva nos resultados cirúrgicos e consequente diminuição da mortalidade por cardiopatia congênita, a população de adultos portadores desta enfermidade não para de crescer. Em um estudo longitudinal canadense, em 2010, a prevalência de cardiopatas adultos era de 6,1 para cada 1.000 habitantes. Extrapolando estes dados para a população em geral, pode-se estimar que hoje existem mais de 100.000 adultos com cardiopatia congênita no Canadá, em torno de 1 milhão nos Estados Unidos e 1,8 milhão, na Europa.<sup>10,149-150</sup>

Em torno de 80% das mortes em indivíduos adultos com cardiopatia congênita estão associadas com insuficiência cardíaca, arritmias, complicações vasculares e morte súbita. No entanto, é importante lembrar que, com a idade adulta, aparecem também as doenças cardiovasculares adquiridas, e estes indivíduos não estão isentos deste risco.<sup>150-151</sup> Entre 2000 e 2004, a principal causa de óbitos em adultos portadores de cardiopatia congênita nos EUA passou a ser a doença isquêmica cardíaca.<sup>152</sup>

Como os indivíduos portadores de cardiopatia congênita estão sobrevivendo até a vida adulta, é crescente o número de adultos portadores de cardiopatia congênita afetados pela aterosclerose.<sup>153</sup> Se até há pouco tempo, a redução da mortalidade cirúrgica era o foco no manejo das crianças com cardiopatia congênita, atualmente, com a melhora nos resultados cirúrgicos, o foco principal no seguimento daqueles que chega à vida adulta passou a ser, entre outros, a prevenção das doenças cardíacas adquiridas ao longo dos anos, a fim não só de melhorar a qualidade de vida, como também promover sua maior sobrevida.<sup>154</sup>

Em geral a morte por doença cardiovascular começa a ser causa relevante a partir dos 45 de idade. A população de indivíduos com cardiopatia congênita está sujeita a complicações cardiovasculares décadas mais cedo, tendo assim risco de morrer mais precocemente que

a população em geral. Após a década de 1990, o impacto das doenças cardíacas adquiridas passou a ser avaliado entre adultos portadores de cardiopatia congênita. Além de verificarem que o infarto do miocárdio era também causa de óbito, os autores demonstraram que a presença de comorbidades como a obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia são predeterminantes da mortalidade, também neste grupo.<sup>155</sup>

A maioria dos indivíduos portadores de cardiopatias congênitas, operados ou não, apresentam fatores comportamentais de risco para a aterosclerose, como sedentarismo, baixa ingestão de frutas e vegetais, estresse, assim como hipercolesterolemia, sobrepeso e hipertensão arterial sistêmica. Massin et al., em 2007, destacaram que cada indivíduo adulto com cardiopatia apresenta em média 1,9 fator de risco para a aterosclerose.<sup>8</sup>

Seguindo a tendência mundial, a prevalência de obesidade parece estar aumentando entre os adultos portadores de cardiopatias congênitas. Como a obesidade é considerada um fator de risco cardiovascular independente, acaba colaborando para o aumento da morbidade destes pacientes. Vários estudos demonstram alta prevalência de obesidade e sobrepeso em adultos com cardiopatia congênita, mostrando que, estes indivíduos mesmo que um dia tenham apresentado déficit ponderal, ao chegarem à idade adulta, são expostos aos mesmos agravos cardiovasculares da população em geral.<sup>156-161</sup>

Fatores de risco como obesidade, hipertensão arterial sistêmica e *diabetes mellitus* parecem ser mais prevalentes nos pacientes portadores de cardiopatia congênita, quando comparados aos não portadores. Assim, para que este grupo possa ter uma sobrevida até a sexta e sétima décadas de vida, a prevenção destas comorbidades deve ser uma das prioridades no seguimento clínico destes pacientes juntamente com manejo adequado das lesões residuais, das alterações hemodinâmicas e das eletrofisiológicas.<sup>162</sup> Em 2017, foi publicado um estudo transversal com adultos portadores de cardiopatia congênita, visando descrever os fatores de risco cardiovasculares presentes nesta população e avaliá-los de acordo com 3 escores (1. *Framingham Study Cardiovascular Disease Risk Assessment*; 2. *The Reynolds Risk Score*; 3. *The ASCVD Risk Estimator*). Dos 178 pacientes avaliados, 70% apresentavam ao menos 1 fator de risco, 53% apresentavam excesso de peso, 24 % hipertensão arterial e 30 % alterações laboratoriais, confirmando por meio dos escores de risco cardiovascular que estes pacientes fazem parte do grupo de risco para as doenças cardiovasculares.<sup>163</sup>

Durante 4 anos, um grupo belga, avaliou a prevalência de fatores de risco cardiovasculares em 1.976 adultos portadores de cardiopatia

congênita. Quando comparados entre si, nos homens, foi observado alta prevalência de tabagismo e hipertensão arterial sistêmica, enquanto que nas mulheres mais sedentarismo e obesidade. Já quando comparados à população geral, os portadores de cardiopatia congênita apresentavam menores taxas de tabagismo e maior participação em atividades físicas, porém apresentaram mais hipertensão arterial e/ou *diabetes mellitus*. Neste grupo, somente 20,4% dos homens e 21% das mulheres não possuíam qualquer fator risco cardiovascular.<sup>10</sup> Em uma avaliação sobre estilo de vida de adultos portadores de cardiopatia congênita, realizada na Europa, observou-se que, estes indivíduos apresentavam menos obesidade, menor adesão ao tabagismo e praticavam mais esportes quando comparados a adultos ditos saudáveis.<sup>164</sup> Achados semelhantes surgiram de outro estudo caso controle, onde os portadores de cardiopatia apresentavam menores concentrações de colesterol ( 183 ±38 vs 192,6 ±35,3 mg/dL) e menos tabagismo (8,1% vs 14,6%), mas, por outro lado, tinham concentrações mais baixas de HDL-C (52,6±17,2 vs 55,3±17,1 mg/dL) e maior prevalência de hipertensão arterial (38,7% vs 28.5%) que seus controles.<sup>165</sup>

Recentes estudos têm demonstrado que mais de um terço dos adultos nos EUA, tem critérios para síndrome metabólica.<sup>166</sup> A fim de determinar a presença destes critérios entre portadores de cardiopatia congênita, um grupo de 448 adultos portadores de cardiopatia congênita foi comparado com 448 adultos sem cardiopatia. A síndrome metabólica (presença de obesidade e alterações metabólicas) foi mais comum entre os portadores de cardiopatia quando comparados a população geral.<sup>167</sup> Resultados semelhantes encontrados em outro estudo em que a chance de desenvolver síndrome metabólica foi maior nos portadores de cardiopatias congênitas já operados, do que no grupo controle sem cardiopatia congênita (RC 1,48; IC<sub>95%</sub>, 1,14-1,92; p=0,003). Além disso, outros fatores de risco foram prevalentes neste grupo como a pressão arterial elevada, glicemia em jejum e triglicérides elevados, baixa concentração sérica de HDL-C e obesidade central, todos com diferença significativa com o grupo controle.<sup>168</sup>

O metabolismo da glicose pode estar alterado em pacientes portadores de cardiopatia congênita, seja por estresse causado pela cirurgia, seja por insuficiência cardíaca, podendo tornar-se um fator de risco adicional para as doenças cardiovasculares. Portadores de cardiopatia congênita complexa, apresentaram alta prevalência de intolerância à glicose quando comparados a um grupo sem cardiopatia (37% vs 4% dos controles), especialmente naqueles submetidos à cirurgia de Fontan que apresentaram hiperglicemia significativa,

podendo explicar, juntamente com os hábitos de vida, o aparecimento de *diabetes mellitus* nesta população.<sup>169</sup> Além disso, a intolerância à glicose pode ser considerada um importante preditor para mortalidade por doenças cardiovasculares.<sup>170</sup> Ainda sobre o metabolismo da glicose, outro estudo demonstrou que adultos portadores cardiopatia congênita têm maior risco de desenvolver de *diabetes mellitus* tipo 2 do que a população geral (Razão de risco (RR) 1,4; IC<sub>95%</sub>, 1,14-1,61), sendo o risco ainda mais elevado nos portadores de cardiopatias cianóticas (RR 1,9; IC<sub>95%</sub>, 1,11- 3,33) quando comparados com a população geral. O risco mais elevado no grupo de cardiopatias cianóticas pode ser explicado pela hipóxia que aparenta ter um efeito negativo sobre o metabolismo da glicose.<sup>171</sup>

Alguns defeitos congênitos podem por si levar ao aparecimento de DCV no adulto, seja pela própria doença - como é o caso da origem anômala das artérias coronárias, das lesões obstrutivas do ventrículo esquerdo e aorta - ou ainda por manipulação cirúrgica das artérias coronárias, como na transposição das grandes artérias (TGA).<sup>172</sup> No caso da anomalia da origem das artérias coronárias, estudos demonstram alta incidência de ateromas nas coronárias, muito provavelmente causado pelo padrão de fluxo anormal, presente até a correção cirúrgica.<sup>15</sup> A atresia pulmonar com septo interventricular íntegro e a transposição das grandes artérias são duas condições que podem estar associadas com alterações anatômicas das artérias coronárias, justificando com isso o aparecimento de alterações na perfusão miocárdica destes pacientes.<sup>154</sup>

Outro defeito bastante estudado quanto ao aparecimento de aterosclerose subclínica é a coarctação da aorta. Em um grupo com 160 adultos submetidos à correção cirúrgica de coarctação da aorta, foi observado que indivíduos com EMIC maior que 0,8 mm, apresentaram 15 vezes mais risco de eventos cardiovasculares e 6,8% dos indivíduos operados apresentaram um evento cardiovascular 10 anos após a correção. Isto sugere que o processo aterosclerótico inicia mais precocemente neste grupo de indivíduos quando comparados com controles saudáveis.<sup>173</sup> Em outra avaliação de adultos portadores de coarctação da aorta, corrigidos ou não, 37% tiveram óbito causado por doença arterial coronariana, o que equivale a uma proporção maior que a população geral.<sup>174</sup> Os mesmos achados não foram encontrados em outro estudo, onde, apesar de prevalência dos fatores de risco cardiovasculares a coarctação da aorta não foi preditor para doença coronariana, quando estes foram comparados com pacientes com comunicação interventricular também já corrigidos.<sup>157</sup>

A perfusão miocárdica de adolescentes e adultos jovens portadores de coarctação da aorta também parece comprometida, apresentando menor reserva de perfusão miocárdica que seus controles sem cardiopatia, mesmo na ausência de doença arterial coronariana. Isto reforça a hipótese de que exista uma doença primária da aorta, responsável provavelmente pelos achados isquêmicos desta população.<sup>175</sup> Postula-se que a hipertensão arterial possa colaborar com este perfil aterogênico dos indivíduos com coarctação da aorta, pelo fato destes terem uma tendência à hipertensão arterial sistêmica, devido à perda da elasticidade da parede arterial e alterações da reatividade vascular e, conseqüentemente, ao processo da aterosclerose.<sup>176</sup> Estudos demonstram que pacientes operados de coarctação da aorta com ressecção e anastomose término-terminal apresentam, em exames de tomografia computadorizada, placas ateromatosas, localizadas exatamente no local da sutura cirúrgica; com isso, pode se aventar que as placas aparecem em decorrência da manipulação cirúrgica ou *shear stress* no local, por turbulência.<sup>177</sup>

Quanto a presença de lesões ateroscleróticas coronarianas, Giannokoulas, et al., em 2009, em uma coorte com 299 adultos portadores de cardiopatia congênita sem sintomas isquêmicos, submetidos à angiografia de coronárias, encontraram alterações como estenoses ou placas coronarianas sugestivas de aterosclerose em 9,2 % dos pacientes. Os autores encontraram, ainda, associação dos achados coronarianos com hipertensão arterial sistêmica ou com dislipidemia.<sup>178</sup> Assim como em outros estudos, nenhum paciente com cardiopatia cianótica apresentou alterações coronarianas.<sup>23,179-180</sup> Foram assinalados também, achados semelhantes aos encontrados em outros estudos, onde a prevalência de doença arterial coronariana foi a mesma que a encontrada na população geral, de mesma idade.<sup>181</sup> No entanto, mesmo sem alterações coronarianas 80% dos idosos com cardiopatia congênita apresentavam pelo menos um fator de risco cardiovascular.<sup>182</sup>

Contrariando estes achados em outro grande estudo realizado em Toronto (CA), os autores revisaram 12.124 adultos portadores de cardiopatia, dos quais 141 (1%) tinham sintomas anginosos; destes, 77% apresentavam lesões coronarianas importantes à angiografia coronariana, com necessidade inclusive de intervenção por meio de cirurgia ou via cateterismo intervencionista.<sup>183</sup> Em uma outra grande coorte realizada na Suécia, portadores de cardiopatia congênita apresentaram 16,5 vezes mais risco de doença isquêmica coronariana que o grupo controle. (IC<sub>95%</sub>: 13,7-19,9; p < 0,0001), sem associação com fatores de risco tradicionais como a hipertensão arterial e o *diabetes*

*mellitus*, que apresentaram baixa prevalência neste grupo, quando comparados aos controles (HAS:9,7% vs 19,7%, DM: 1,8% vs 7,7) .<sup>184</sup> Além do risco elevado para doença isquêmica cardíaca, adultos jovens, portadores de cardiopatia congênita, apresentam ainda 2,2 vezes mais risco de acidente vascular cerebral (AVC) que seus controles sem cardiopatia. Dentre as cardiopatias, portadores de coarctação da aorta, apresentam maior risco relativo de ter um AVC (RR12,2; IC<sub>95%</sub>4,79-34,56), seguidos pela CIA (RR 10; IC<sub>95%</sub> 2,02;49,55), nos permitindo concluir que jovens portadores de cardiopatia congênita apresentam maior risco de AVC, quando comparados a população geral.<sup>185</sup>

O Quadro 1, demonstra os principais estudos sobre aterosclerose em adultos portadores de cardiopatia congênita.

**Quadro 1.** Principais estudos sobre fatores de risco de risco para aterosclerose em adultos portadores de cardiopatia congênita. Florianópolis, 2018

Referência	Amostra	Tipo de estudo	Resultados principais
Tutarel et al., 2014. <sup>182</sup>	375 adultos	Revisão	A prevalência dos fatores de risco aumenta a medida que vão ficando mais velhos, tornando-se semelhante à população geral
Giannokoula s et al., 2009. <sup>178</sup>	Casos: n=250 adultos	Transversal	Angiografia coronariana: Prevalência de alterações coronarianas: 9,2% HAS (RC 4,54; IC <sub>95%</sub> 1,82-12), Dislipidemia (RC 4,54; IC <sub>95%</sub> 1,82-12)
Deen, et al., 2016. <sup>167</sup>	Caso: n=448 Controle: n=150104	Caso controle	Prevalência de Obesidade 16%. Síndrome metabólica mais comum em pacientes com cardiopatia que na população geral
Moons et al., 2006. <sup>10</sup>	Casos: n= 1976	Retrospectivo	Homens: > prevalência de tabagismo e PA elevada Mulheres:< adesão às atividades físicas e mais obesas. Comparados à população geral: menos tabagismo e maior participação em esportes, porém mais HAS e <i>diabetes mellitus</i>
Yalonzqui et al., 2011. <sup>183</sup>	Casos: n= 141	Restrospectivo	Doença arterial coronariana precoce (< 40 anos) em 14% dos casos. Fatores de risco tradicionais presentes em 82% dos pacientes.38% assintomáticos
Afilalo et al., 2011. <sup>155</sup>	Casos: n= 3239 > 65 anos	Coorte	Prevalência IAM 7%, 10% doenças coronarianas Prevalência de Dislipidemia 27% Prevalência de HAS 47%

**Continua...**

Referência	Amostra	Tipo de estudo	Resultados principais
<b>Continuação</b>			
Zomer et al., 2012. <sup>164</sup>	Casos: n= 1469 Controles 11047	Coorte	Grupo com cardiopatias apresenta menos tabagismo, menos obesidade. Participação em esportes sem diferença entre os grupos
Martinez-Quintana et al., 2010. <sup>153</sup>	Casos: n=152 Controles:n=158	Caso controle	Diferença significativa entre grupo de casos em relação aos controles. Glicemia: 97,7 (94,2-101,2) vs 86,9 (83,2-90,7), p < .001), Colesterol total: 171,5 (165,7-177,3) vs 199,8 (90,7-206), p < 0,001), LDL-C: 103,9 (98,8-108,8) vs 123,8 (118,5-129,1), P < 0,001), HDL-C colesterol 48,1 (46,2-50 vs 54,2 (52,1-56,2), p < 0,001
Lui et al., 2017. <sup>163</sup>	Casos: n= 178 pacientes > 18 anos	Transversal	Prevalência de obesidade/ sobrepeso 53%, HAS: 24 % HDL-C baixo: 30%
Brida et al., 2017. <sup>161</sup>	Casos: n= 3069	Coorte	Prevalência obesidade: 14,6%; sobrepeso 28 % e baixo peso 14,6%. 70% tinham ao menos 1 fator de risco cardiovascular
Zaidi et al., 2011. <sup>156</sup>	Casos:n=165	Retrospectivo	Prevalência obesidade: 22%; sobrepeso 29% Presença de HAS e pré-hipertensão nos adultos com obesidade
Ohuchi et al., 2009. <sup>169</sup>	Casos: n= 205 pacientes > 24 anos	Transversal	Maior prevalência de intolerância a glicose, maior risco de <i>diabetes mellitus</i> tipo 2 do que a população geral (Razão de risco (RR) 1,4; IC <sub>95%</sub> , 1,14-1,61), sendo o risco ainda mais elevado nos portadores de cardiopatias cianóticas (RR 1,9; IC <sub>95%</sub> , 1,11- 3,33)
Sandberg et al., 2015. <sup>160</sup>	Casos: n=2424(PO Fontan, atresia pulmonar (AP), Dupla via de saúde ventrículo direito (DVSVD), lesões valvares aórticas (DVA) Controles:n=4605	Caso controle	A prevalência de sobrepeso/obesidade foi menor nos homens PO Fontan (22%), AP/DVSVD (15,1%) e DVA (43%), p=0,048). Obesidade mórbida (IMC ≥ 30) foi mais comum em mulheres com DVA (12,8% vs. 9%, p=0,005). Magreza (IMC < 18,5) foi mais comum em homens com lesões complexas ( 4,9% vs. 0,9%, p < 0,001)
Flannery et al., 2017. <sup>165</sup>	Casos:n=248 Controles:n=744	Caso controle Restrospectivo	Grupo de casos apresentava mais fatores de risco quando comparados aos controles: Colesterol total ( 183 ±38 vs 192.6 ±35.3 mg/dL) Tabagismo (8.1% vs
<b>Continua...</b>			

Referência	Amostra	Tipo de estudo	Resultados principais
<b>Continuação</b>			
			14,6%), HDL-C baixo ( $52.6 \pm 17.2$ vs $55.3 \pm 17.1$ mg/dL) HAS (38,7% vs 28,5%) .
Roifan et al., 2012. <sup>157</sup>	Casos:n=756 COAo- 37 doenças coronariana Controles: n= 6481 CIV-224	Caso controle	Os fatores de risco:HAS (RC 1,95;IC <sub>95%</sub> ,1,44–2,64), <i>diabetes mellitus</i> (RC 1,68; IC <sub>95%</sub> , 1,09–2,58), Hiperlipidemia (RC 11,58; IC <sub>95%</sub> , 5,75–23,3) foram preditores independentes para o aparecimento de doença coronariana. COAo não é preditor independente para doença arterial coronariana (RC 1,04; IC <sub>95%</sub> 0,68–1,57) vs CIV (RC 1,44; IC <sub>95%</sub> , 0,79–2,64) após ajustado para outros fatores de risco
Giamberte et al., 2017. <sup>181</sup>	Casos:n=1154	Retrospectivo	Prevalência de doença arterial coronariana : 4,3%
Madsen et al., 2016. <sup>171</sup>	Casos: n=5149 Controles:n= 49 968	Coorte	Maior risco de desenvolver de <i>diabetes mellitus</i> tipo 2 do que a população geral (Razão de risco (RR) 1,4; IC <sub>95%</sub> , 1,14-1,61). Risco ainda mais elevado nos portadores de cardiopatias cianóticas (RR 1,9; IC <sub>95%</sub> 1,11- 3,33) quando comparados com a população geral
Freud et al., 2015. <sup>159</sup>	Casos:n=139	Retrospectivo	Prevalência de obesidade: 14 %, sobrepeso 36% para > 30 anos e menor estatura (média escore-Z -0,5, p=0,02 para < 20 anos
Martinez et al., 2015. <sup>158</sup>	Casos:n=79 (PO Fontan)	Transversal	Prevalência de obesidade 8% e sobrepeso 21%. Obesidade associada sintomas de insuficiência cardíaca congestiva
Moon et al., 2015. <sup>168</sup>	Casos: n =135 Controles: n = 135	Caso-controle	Colesterol total, TG, e LDL-C, HAS, DM mais elevados no grupo de pacientes operados. Componentes da síndrome metabólica são mais comuns grupo caso do que nos controles (RC 0,46; IC <sub>95%</sub> 0,35-0,57, p<0,001) e (RC 1,48; IC <sub>95%</sub> 1,14-1,92, p=0,003)
Fedchenco et al., 2017. <sup>184</sup>	Casos: n= 21.982 Controles:n= 219.816	Caso- controle	Risco do grupo com cardiopatia congênita apresentar uma doença isquêmica conorariana é 16,5 vezes maior que o grupo controle. (IC <sub>95%</sub> :13,7-19,9), p < 0.0001. Grupo dos casos apresentaram menor
<b>Continua...</b>			

Referência	Amostra	Tipo de estudo	Resultados principais
<b>Conclusão</b>			
			prevalência de fatores de risco tradicionais como HAS e DM quando comparados aos controles (HAS:9,7% vs 19,7%, DM: 1,8% vs 7,7)
Fyfe et al., 2005. <sup>23</sup>	Casos n=279, divididos em 4 grupos (A: cianoóticos não operados; B: cianoóticos operados; C: acianoóticos não operados; D: acianoóticos operados)	Caso controle	Pacientes portadores de cardiopatia congênita cianótica têm concentrações de colesterol mais baixas que aqueles com cardiopatia cianótica corrigidos, que tem valores superiores que os portadores de cardiopatia acianótica e os controles (p <0.001). Artérias coronárias do grupo de casos: livres de ateromas.
Perloff et al., 2012. <sup>179</sup>	Casos: n= 59 Controles:n= 10	Caso controle	Pacientes foram submetidos à angiografia de coronárias, e não apresentaram ateromas
Duffels et al., 2010. <sup>180</sup>	Casos:n= 54 Controles:n= 54	Caso controle	IMT média nos portadores de cardiopatia congênita cianótica ajustada para a idade foi significativamente menor do que no grupo controle. (0,55±0,1 mm vs 0,58±0,08 mm: p=0,01). Pacientes cianóticos tem < colesterol total, < concentração de plaquetas e > concentrações de bilirrubinas

Fonte: A própria autora.

#### 5.2.4.2 Aterosclerose na criança e adolescente com cardiopatia congênita

##### 5.2.4.2.1 Recuperação nutricional e obesidade

Historicamente, sabe-se que portadores de cardiopatia congênita têm dificuldade para ganhar peso antes da correção do defeito cardíaco, apresentando geralmente baixo peso e baixa estatura, relacionados a dificuldade para se alimentarem, à pobre ingestão calórica, ao catabolismo aumentado devido à insuficiência cardíaca e, ao mesmo tempo, maior gasto energético.<sup>7,186</sup>

A realização precoce de intervenção cirúrgica ou de cateterismo intervencionista pode ajudar a recuperação nutricional destas crianças, normalizando o padrão de crescimento. Algumas vezes, porém, os pais

ou cuidadores continuam a lhes oferecer alimentos hipercalóricos. Esta associação entre alta ingestão calórica e a restrição de atividade física - que ocorre na quase totalidade dos pacientes, por medo da família ou falta de estímulo da equipe responsável - acaba elevando o risco desta criança a tornar-se obesa e, com isso, aumenta o risco de complicações cardiovasculares, bem como de mortalidade prematura.<sup>187</sup>

A obesidade epidêmica que atinge as pessoas em muitas partes do mundo, não poupa as crianças e adultos portadores de cardiopatia congênita.<sup>188</sup> Mais de um quarto das crianças com cardiopatia congênita estão com sobrepeso ou obesidade<sup>174</sup> e, com isso, estão associados às outras comorbidades: *diabetes mellitus* tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, e até, apneia do sono.<sup>189</sup>

Assim, em se tratando de um grave problema de saúde pública, estudos clínicos e epidemiológicos têm direcionado atenção aos fatores que podem influenciar na obesidade de crianças com a cardiopatia congênita. Apesar de fortes indícios de que a restrição às atividades físicas interfira na ocorrência de obesidade nestes pacientes, um estudo com portadores de estenose aórtica, submetidos à cirurgia cardíaca, observou que a presença de obesidade e sobrepeso não estavam associados à atividade física restrita, mas sim com obesidade dos pais.<sup>190</sup> Outro estudo avaliou se a prevalência de obesidade estaria relacionada ao tipo de cardiopatia congênita e comparou portadores de coarctação da aorta, com crianças e adolescentes portadores de outras cardiopatias-estenose pulmonar, estenose aórtica e comunicação interatrial (CIA) e verificou que os portadores de coarctação da aorta apresentam prevalência maior de obesidade,<sup>191</sup> enquanto outros autores, verificaram que portadores de CIV têm aumento do peso mais rápido do que outras cardiopatias congênitas e portadores de TGA maior IMC.<sup>187</sup>

A prevalência de obesidade entre crianças com cardiopatia congênita já é comprovada em todos os continentes e, assim como a obesidade na infância, apresenta números bastante distintos, oscilando entre 10 a 33 %.<sup>8,17,174,186,188,192-200</sup>

Pinto et al. (2007), estudaram portadores de cardiopatia congênita em Los Angeles, e encontraram uma prevalência de obesidade de 15,9%.<sup>174</sup> Interessante comparar estes achados com o estudo de Willnitz et al. (2015), em portadores de cardiopatia complexa, submetidos à cirurgia de Fontan, onde os autores observaram uma prevalência de obesidade de 30% após 5 anos de cirurgia. Ainda que sejam amostras de diferentes regiões dos EUA, onde fatores genéticos possam interferir, a prevalência de obesidade entre portadores de cardiopatias congênitas praticamente dobrou em 8 anos, nos fazendo refletir o quão grave é esta

epidemia que atinge até mesmo portadores de cardiopatias graves, que um dia, inclusive, apresentaram baixo peso.<sup>196</sup> Contrariando estes achados, autores sugerem que os portadores de cardiopatias cianóticas apresentam proteção para obesidade, pois no grupo estudado em Taiwan, crianças e adolescentes com cardiopatia cianótica apresentaram menor prevalência de sobrepeso e obesidade do que acianóticos (1,5% vs 15,5%,  $p=0,003$ ).<sup>201</sup>

Em uma revisão de prontuários de pacientes de um centro urbano de cardiologia em Nova York, foi observado que as taxas de sobrepeso e obesidade em crianças com cardiopatia congênita foi igual ao das crianças sem cardiopatia, demonstrando que este grupo de crianças, não está livre dos indicadores comuns da obesidade como etnia e gênero e que, portanto, o cuidado das crianças com cardiopatia deve incluir discussões gerais sobre o assunto (202). Resultados semelhantes foram revelados em um estudo brasileiro com 316 crianças e adolescentes portadores de cardiopatia congênita, onde a prevalência dos fatores de risco modificáveis como sobrepeso, obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia foi semelhante às crianças sem cardiopatia.<sup>17</sup> Também na Dinamarca, um estudo demonstrou que a prevalência de obesidade entre os portadores de cardiopatia congênita era semelhante aos controles sem cardiopatia, no entanto, a prevalência de sobrepeso foi superior no grupo com cardiopatia.<sup>197</sup>

A obesidade central, é associada com risco cardiovascular em crianças e adultos, por este motivo, também deve ser considerada na avaliação de risco cardiovascular em portadores de cardiopatia congênita, sendo avaliada em dois estudos: no primeiro ela estava ausente e, no segundo, 9% das crianças no período puberal e 7% no período pré-puberal apresentavam medidas da circunferência da cintura acima do percentil 90<sup>o</sup>.<sup>198,200</sup>

Postula-se que a obesidade também apresente um componente inflamatório. Crianças e adolescentes com cardiopatia congênita apresentam correlação positiva entre PCR elevado e IMC<sup>203</sup> de forma que, aqueles com obesidade apresentam PCR mais elevado que os não obesos.<sup>17</sup> Além do PCR, outros marcadores inflamatórios, como interleucina-6 e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) estão elevados, independentemente do tipo de cardiopatia.<sup>204-205</sup>

Acompanhando um grupo de crianças e adultos já submetidos à cirurgia cardíaca, como, Fontan e correção de transposição das grandes artérias, tetralogia de Fallot já corrigidos, os autores observaram uma prevalência elevada de sobrepeso (29%) e obesidade (18,2%), destes, 38% tinham a prática de atividade física proibida pelo cardiologista. A

partir do momento que estes pacientes aumentaram a atividade física diária, observou-se uma redução significativa no IMC, deixando claro a importância da mudança de hábitos e condutas para com este grupo de pacientes.<sup>206</sup> Importante ressaltar ainda que, doze meses após um seguimento rigoroso, crianças e adolescentes portadores de cardiopatia congênita com excesso de peso, tiveram uma diminuição significativa nos escores de IMC, circunferência da cintura e circunferência cintura/altura, por meio de medidas baseadas em mudanças nos hábitos de vida, com atividade física diária e orientação nutricional.<sup>207</sup>

#### 5.2.4.2.2 *Dislipidemia e síndrome metabólica*

Assim como a obesidade cresce entre as crianças portadoras de cardiopatia congênita, com elas surgem outras comorbidades, como a dislipidemia. Visando determinar se crianças portadoras de cardiopatia apresentam risco mais elevado para doença arterial coronariana, os autores compararam as concentrações séricas de colesterol total, HDL-C, LDL-C e triglicérides com crianças sem cardiopatia e verificaram que as todas as concentrações estavam significativamente elevadas no grupo com cardiopatias.<sup>208</sup> Outros autores verificaram elevações nas concentrações de colesterol total e LDL-C.<sup>209</sup> Nestes dois estudos, apesar da dislipidemia, não houve prevalência de obesidade. No entanto outros estudos associam concentrações elevadas de LDL-C com sobrepeso ou obesidade.<sup>17,190,210</sup> Contrariando estes achados, na Bélgica, um grupo de 66 crianças portadoras de cardiopatias congênicas já corrigidas, não apresentaram alterações metabólicas significativas quando comparadas ao grupo controle saudável.<sup>198</sup>

Concentrações baixas de HDL-C são referidas entre crianças portadoras de cardiopatia congênita, muitas vezes explicado pela restrição de atividade física a que muitas crianças deste grupo são submetidas,<sup>9,200,211</sup> e também pela alta prevalência de excesso de peso.<sup>17,210</sup> Outros autores, no entanto, não descrevem alterações nas concentrações de HDL-C em estudos com esta população.<sup>200-201,212</sup>

#### 5.2.4.2.3 *Glicemia elevada ou diabetes mellitus*

Crianças portadoras de comunicação interventricular (CIV) apresentaram glicose de jejum mais baixa, porém com secreção de insulina mais elevada, apresentando menor resposta à insulina do que as

crianças saudáveis.<sup>213</sup> Os mesmos autores encontraram resultados semelhantes estudando portadores de cardiopatias cianóticas.<sup>214</sup>

Em outra avaliação, onde se dosou lípides séricos e glicose de jejum em crianças com diversas cardiopatias congênitas, cianóticas e acianóticas, também não se verificaram diferenças significativas nas concentrações de glicose.<sup>200</sup> Já outro estudo descreve que crianças com cardiopatia congênita e excesso de peso apresentaram glicose em jejum mais elevada do que aqueles com peso adequado.<sup>17</sup>

#### 5.2.4.2.4 *Atividade física*

Portadores de TGA, operados no período neonatal, foram estudados visando avaliar adesão e aptidão ao exercício físico. Os autores verificaram que o grupo dos pacientes operados foi significativamente menos ativo quando considerados exercícios físicos moderados ou vigorosos ( $p < 0,026$ ), e somente 27% deles eram estimuladas a exercer algum tipo de atividade física.<sup>8</sup> Resultados diferentes, encontrados em estudo com crianças portadoras de CIV, TGA, coarctação da aorta e tetralogia de Fallot, onde este grupo alcançou os mesmos parâmetros de aptidão física que seus controles sem cardiopatia, principalmente as meninas.<sup>198</sup>

Stefan et al.,<sup>171</sup> e Pinto et al.,<sup>215</sup> relatam que a restrição de atividade física em portadores de cardiopatias congênitas está associada à obesidade. Pais de crianças com cardiopatia congênita tendem a limitar o exercício ou a prática desportiva, impedindo o desenvolvimento da sua aptidão física, o que se estende até a vida adulta.<sup>215</sup>

Indivíduos com cardiopatia congênita são mais sedentários quando comparados com outras crianças da mesma idade, e a sua capacidade física não é relacionada com o tipo ou severidade da doença, visto que muitos pacientes têm defeitos simples que não requerem intervenção cirúrgica nem tão pouca restrição das atividades físicas. No entanto, não são estimulados à prática desportiva, podendo passar a vida inteira de forma sedentária.<sup>9,195</sup> Além disso, pelas questões culturais e estigmas, necessitam maior suporte e encorajamento para participar das atividades físicas vigorosas.<sup>207</sup>

#### 5.2.4.2.5 *Artérias coronárias*

Após a realização de autópsia de 98 crianças e adolescentes portadores de cardiopatia congênita (10 já operados) as artérias coronárias foram estudadas por meio da avaliação histológica e dosagem do fator de crescimento endotelial TGF $\beta$ 1. Não houve diferença na presença de hiperplasia da íntima entre cardiopatias cianóticas e acianóticas (66,1% vs 64,3%). No entanto, 80% dos pacientes operados apresentavam hiperplasia da íntima quando comparados ao grupo não operado (47,3%). A mesma diferença foi encontrada com as dosagens de TGF $\beta$ 1, que foram significativamente maiores nas cardiopatias submetidas à correção cirúrgica, sugerindo que a realização da cirurgia cardíaca possa estar envolvida no processo de remodelamento endotelial decorrente da manipulação cirúrgica.<sup>205</sup>

#### 5.2.4.2.6 *Pressão arterial elevada*

Várias evidências apontam para a associação entre elevação da pressão arterial e obesidade em crianças com cardiopatia congênita. A pressão arterial sistólica é mais elevada em crianças obesas com cardiopatia quando comparadas as crianças com peso adequado.<sup>171,187</sup> Recente publicação, demonstrou que, crianças com cardiopatia e excesso de peso apresentam pressão arterial acima do percentil 95<sup>o</sup> em 29,5% dos casos, contra 7,7% dos controles, reforçando que as crianças com cardiopatia congênita e excesso de peso, geralmente apresentam outras graves comorbidades cardiovasculares, que podem comprometer a qualidade de vida e até mesmo a sobrevida a longo prazo.<sup>216</sup>

Em uma coorte realizada na universidade de Utah (EUA), os autores selecionaram as cardiopatias congênitas potencialmente relacionadas à aterosclerose: coarctação da aorta, ventrículo único, cirurgias com circulação extracorpórea ou com prótese valvar e crianças com diagnóstico de doença de Kawasaki e compararam com crianças aparentemente saudáveis. Após análise, os autores constataram não haver diferença estatística na prevalência dos fatores de risco entre os portadores de cardiopatia congênita e portadores da doença de Kawasaki e o grupo controle. A hipertensão arterial foi o fator de risco prevalente entre os portadores de cardiopatia congênita.<sup>200</sup>

#### 5.2.4.2.7 *Cardiopatias cianóticas*

Portadores de cardiopatia congênita cianótica parecem estar protegidos da aterosclerose, apresentando menor EMIc, menores níveis de colesterol e de agentes trombogênicos.<sup>23,180</sup> Vários autores sugerem que o risco para aterosclerose é menor nestes pacientes, devido à combinação de fatores, como baixa pressão arterial sistêmica, baixos níveis de colesterol, altos níveis de bilirrubinas e baixos níveis de plaquetas.<sup>179,217</sup>

A cianose está associada com aumento dos fatores antitrombóticos e antiateroscleróticos, como a trombocitopenia e a hiperbilirrubinemia. A bilirrubina atua como antioxidante endógeno, inibindo a oxidação do LDL colesterol.<sup>177,218</sup> Além, disso a hipóxia crônica está associada com a redução dos níveis de colesterol total, do LDL-C e altos níveis de HDL-C.<sup>23</sup> Em outro estudo com indivíduos cianóticos, os autores sugerem que adaptações eritropoiéticas secundárias à hipóxia crônica, associadas às baixas reservas de ferro, possam explicar a proteção à aterosclerose observada nestes pacientes.<sup>219</sup>

Outra explicação seria que a hipóxia crônica resulta em significantes alterações na estrutura e na função dos vasos. Secundariamente, a hipoxemia provoca várias alterações no metabolismo do óxido nítrico, levando à disfunção endotelial nas cardiopatias congênitas cianóticas ou com hipertensão pulmonar irreversível. Estudando 18 crianças cianóticas portadoras de hipertensão pulmonar irreversível, secundária à cardiopatia congênita, os autores observaram que, apesar de apresentarem disfunção endotelial sistêmica, estas crianças não apresentaram risco para aterosclerose.<sup>219</sup>

Em uma revisão sistemática abordando a aterosclerose em portadores de cardiopatia congênita cianótica, os autores concluem que, apesar das diferentes teorias para tentar explicar esta possível “proteção”, nenhum estudo conseguiu definir como os pacientes com cardiopatia estão realmente protegidos. Parece ser uma soma de fatores, no entanto, novos estudos com diferentes métodos de avaliação da aterosclerose e com amostras maiores serão necessários para que se possa apontar a verdadeira prevalência da aterosclerose na população de portadores de cardiopatia congênita cianótica.<sup>217</sup>

Por fim, algumas cardiopatias congênitas predis põem a certas condições, como hipertensão arterial e doença arterial coronariana. O efeito destas comorbidades sobre o coração estruturalmente anormal ainda é desconhecido, mas pode ser importante a longo prazo,

especialmente para aqueles com lesões residuais.<sup>154</sup> Indivíduos com cardiopatia congênita devem ter seguimento regular em consequência de sua doença de base; porém, ter um coração malformado, pode tornar estes indivíduos mais vulneráveis à aterosclerose, e a outros riscos de um evento cardiovascular. O estilo de vida sedentário e a predisposição à obesidade, impostos desde a infância, aceleram ainda mais o processo de formação da aterosclerose nestas crianças e adolescentes.<sup>202</sup>

Os principais estudos sobre fatores de risco para aterosclerose em crianças com cardiopatia congênita estão listados no Quadro 2.

**Quadro 2.** Principais estudos sobre fatores de risco para aterosclerose em crianças com cardiopatia congênita. Florianópolis, 2018

Referência	Amostra	Tipo de estudo	Resultado principais
Lundell et al., 1997. <sup>214</sup>	Casos: 13	Caso-controle	Glicose menor no grupo com cardiopatia congênita
Stefan et al., 2005. <sup>215</sup>	Crianças, média idade 8,4 anos Casos:n=110	Longitudinal	Restrição à atividade física, está associada com sobrepeso (razão risco [RR], 2,60; IC <sub>95%</sub> 1,34-3,54) e obesidade (RR, 4,08; IC <sub>95%</sub> 1,42-7,38). 21% tinham intolerâncias às atividades físicas
Chen et al., 2012. <sup>201</sup>	Crianças e adolescentes Caso: n=922 Controle: n=33.767	Transversal	Prevalência de obesidade: 14,5% em crianças; 26,5% em adolescentes (casos); Crianças: cianóticos: 1,5%; acianóticos: 15,5% (p=0,003).
Smith-Parish et al., 2014. <sup>191</sup>	Crianças e adolescentes (5-20 anos) Caso:n= 160 COAO Controle:n=96 (EAo, CIA ou EP)	Caso-controle	Após 5 anos PO tinham IMC/I significativamente maior que controles (p < 0,001). A prevalência de obesidade no grupo de casos aumenta significativamente ao longo dos anos (p < 0,001). Adultos com COAO desenvolveram maiores taxas de obesidade que os pacientes com EAO, EP ou CIA (p = 0,004)
Babaoğlu et al., 2014. <sup>192</sup>	Crianças e adolescentes Caso: n=892 Controle: n=518	Estudo prospectivo	Prevalência de obesidade: 10,7% (casos); porém sem diferença entre grupos (p=0,143). Fatores associados à obesidade: idade (p=0,99); sexo (p=0,84); tempo de acompanhamento (p=0,83) e presença da cardiopatia congênita (p=0,11)
O'Bryne et al., 2017. <sup>206</sup>	Crianças e adolescentes Caso: n=172 (T. Fallot, TGA, PO Fontan)	Transversal	Prevalência de sobrepeso e obesidade: 29% total amostra Tetralogia de Fallot: 17% sobrepeso e 12% obesidade; TGA: 20% sobrepeso e 5% obesidade; PO de Fontan: 14% sobrepeso e 11% obesidade
			<b>Continua...</b>

Referência	Amostra	Tipo de estudo	Resultado principais
<b>Continuação</b>			
Schwartz et al., 2017. <sup>197</sup>	Crianças e adolescentes Caso: n=9194 Controle: n=96584	Coorte	Prevalência de obesidade: 4,1% (casos) e 4,9% (controle); Sem diferença entre os grupos (p<0,05).
Shustak et al., 2012. <sup>202</sup>	Crianças e adolescentes Caso:n=795	Transversal retrospectivo	Prevalência de obesidade: 12%; sobrepeso 27%. Após cirurgia cardíaca prevalência de obesidade 14%, grupo não operado:10% (p=0,19); Sem associação entre doenças cardíacas e obesidade (p=0,50)
Fuenmayor et al.,2013. <sup>209</sup>	Crianças e adolescentes Caso:n=52	Transversal	Colesterol total elevado 53,3% LDL-C elevado 13,4% Prevalência de obesidade não foi significativa
Welisch et al., 2014. <sup>195</sup>	Crianças e adolescentes Caso:n=1080 Controle:n=1083	Transversal retrospectivo	Prevalência de sobrepeso e obesidade: 18,2% (caso); Operados: 16,5% e não operados:20% (p>0,05); Sem diferença entre grupos (p=0,14)
Wellnitz et al., 2015. <sup>196</sup>	Crianças Caso: n=84 (PO Fontan)	Longitudinal retrospectivo	Prevalência de sobrepeso e obesidade: No momento da cirurgia de Fontan: 10,7% Um ano após cirurgia de Fontan: 20,3% Cinco anos após cirurgia de Fontan: 30%
Barbiero et al., 2014. <sup>17</sup>	Crianças e adolescentes Caso:n=316	Transversal	Prevalência de sobrepeso e obesidade: 26,9%; HDL-C baixo: 32,7% em casos com excesso de peso; Triglicerídeos e glicose elevados nos casos com excesso de peso, p=0,017 e p=0,004, respectivamente. Fatores associados à obesidade: histórico familiar positiva (p=0,002); tipo de cardiopatia congênita (p=0,48)
Ghaderian et al., 2014. <sup>208</sup>	<15 anos Caso:n=100 Controle:n=100	Transversal	Triglicerídeos elevados no grupo de casos (caso: 185,35 mg/dL e controle: 87,38 mg/dL (p <0,001)); Colesterol total elevados no grupo caso (caso: 183,36 mg/dL e controle: 138,57 mg/dL (p=0,013)); LDL-C elevados no grupo caso (caso: 106,54 mg/dL e controle: 84,82 mg/dL (p<0,001)); HDL-C e glicose em jejum sem diferença significativa (p<0,05)
<b>Continua...</b>			

Referência	Amostra	Tipo de estudo	Resultado principais
<b>Continuação</b>			
Goulart et al., 2017. <sup>203</sup>	Crianças e adolescentes Casos= 377	Transversal	Prevalência de obesidade e sobrepeso: 15,73% e 12% respectivamente. PCR: correlação significativa entre PCR e percentil de IMC ( $r=0,293$ , $p<0,001$ ) e diferença significativa entre o grupo de defeitos leves e os grupos cianóticos ( $p=0,023$ )
Ray et al., 2011. <sup>9</sup>	Crianças e adolescentes Casos= 84	Transversal	Prevalência de obesidade: 26%; sobrepeso 9.5%). Sem associação entre IMC e atividade física ( $r= -0,11$ , $p= 0,45$ ) Sem diferença na média de atividade física entre sobrepeso e obesidade
Massin et al., 2007. <sup>8</sup>	Crianças e adolescentes Caso:n=329	Transversal	Prevalência de sobrepeso: 7,6%; Prevalência de hipertensão arterial: 4,3%
Chung et al., 2016. <sup>193</sup>	Crianças e adultos PO tardio Fontan Crianças:n=395 Adultos:n=129	Longitudinal	Prevalência de obesidade: 22% (caso/crianças); Pressão arterial mais elevada em obesos e sobrepeso quando comparado com crianças abaixo do peso ( $p=0,01$ )
Fogel et al., 2015. <sup>194</sup>	Crianças/adolescentes com T. Fallot já operados Caso:n=280	Retrospectivo	Prevalência de obesidade: 12,3%; Pressão arterial elevada: ausência casos de hipertensão arterial
Pinto et al., 2007. <sup>174</sup>	Crianças/adolescentes Caso:n=1523 Controle: n=1398	Transversal	Prevalência de obesidade e sobrepeso: 29,1% (caso); sem diferença entre grupos ( $p>0,05$ ); Pressão arterial: Mais elevada nos obesos e sobrepeso ( $p<0,001$ )
Pasquali et al., 2009. <sup>190</sup>	Crianças/adolescentes PO Ross reconstrução artéria pulmonar n= 109	Transversal	Prevalência de sobrepeso e obesidade: 33% em casos da cirurgia de Ross; 31% em casos com reconstrução da artéria pulmonar; Pressão arterial: Mais elevada em obesos e sobrepeso ( $p<0,05$ ). Fatores associados à obesidade: restrição às atividades físicas, nível de atividade física e prática pregressa (todas $p>0,05$ ); história familiar para obesidade ( $p=0,01$ )
Pasquali et al., 2010. <sup>210</sup>	Crianças/adolescentes Caso obeso: 10 Caso eutrófico: 10 Controle: 10	Transversal	Prevalência de obesidade: 33,4%; Triglicédeos elevados no grupo caso obeso: obesos: 141 mg/dL, eutrófico: 53 mg/dL; controle: 56 mg/dL ( $p=0,002$ ) HDL-C baixo no grupo obeso: obeso: 37 mg/dL; eutrófico: 51 mg/dL; controle: 62 mg/dL ( $p=0,02$ )
			<b>Continua...</b>

Referência	Amostra	Tipo de estudo	Resultado principais
<b>Continuação</b>			
Zaqout et al., 2017. <sup>198</sup>	Crianças Caso: n=66 Controle: n=520	Transversal	Obesidade: Maior média de circunferência da cintura no grupo caso (p=0,002) HDL-C baixo: Menor média no grupo controle (p<0,001)
Ware et al., 2018. <sup>200</sup>	Crianças e adolescentes Caso: n=174 Controle: n= NHANES 1999-2012	Longitudinal	Prevalência de obesidade: 11% (IMC/I) e 9% (circunferência da cintura); Hipertensão arterial: 17%; Glicose elevada: 5%; HDL-C baixo: 29%; PCR elevada: 5%; não-HDL-C: 5%; Colesterol total elevado: 4% e Síndrome metabólica: 5%
Perin et al., 2018. <sup>216</sup>	Crianças e adolescentes Caso: n=220 Controle: n=220	Retrospectivo	Prevalência de obesidade: 22,7 % (caso), 15,5% (controle). Diferença significativa entre os grupos (p=0,015) Pressão arterial elevada: 29,5% (caso e excesso de peso) 29,5 % (caso e peso adequado) 7,7% (controle e excesso de peso) e 0,7% (controle e peso adequado); PAS mais elevada no grupo de casos com sobrepeso e obesidade (p<0,001)
Tamayo et al., 2015. <sup>187</sup>	Crianças e adolescentes Caso: n=725	Longitudinal	Obesidade: Aumentou ao longo do tempo (RC 1,09; IC 95% ,1,01-1,17; p<0,02). Para obesidade e sobrepeso: TGA maior IMC (p<0,001); CIV aumento de peso mais rápido (p<0,001) do que outras cardiopatias congênitas; Pressão arterial: Mais elevada nos obesos comparado com eutróficos (p<0,001). Fatores associados à obesidade: idade gestacional (RC 1,15; IC 95%, 1,03-1,28; p=0,01); restrições às atividades físicas (RC 2,63; IC 95%, 1,36-5,06; p=0,004) peso ao completar cirurgia (RC 1,12; IC 95%, 1,02-1,23; p<0,001) idade (RC 1,13; IC 95%, 1,10-1,15; p<0,001)
O'Byrne et al., 2017. <sup>206</sup>	Crianças/ adolescentes TGA / T. Fallot/ PO tardio Fontan Crianças: n=395 Adultos: n=129		Prevalência de obesidade: 18,2%, sobrepeso 29% Atividade física media 5,9 h/semana. 38% atividade física proibida pelo cardiologista O aumento na duração da atividade física foi associado com diminuição IMC (p<0,01). Restrição a atividade física ou atividade física leve estão associados ao aumento do IMC
<b>Continua...</b>			

Referência	Amostra	Tipo de estudo	Resultado principais
<b>Conclusão</b>			
Diaz et al., 2017. <sup>199</sup>	Casos: n=19 Cardiopatias congênitas operadas com sobrepeso ou obesidade Controle: n=15 Cardiopatias congênitas não operadas, com sobrepeso ou obesidade	Caso-controle	Prevalência obesidade: 74 % operados e 27% não operados. Durante 12 meses de mudança de hábitos com atividade física e orientação nutricional, todos eram reavaliados a cada duas semanas. Após 12 meses- diminuição significativa de IMC/I, escore circunferência da cintura e escore circunferência cintura/altura

Fonte: A própria autora.

### 5.2.5 Inflamação e aterosclerose subclínica na infância e na adolescência

Em virtude da aterosclerose ter uma fisiopatologia decorrente da inflamação, qualquer doença de caráter inflamatório determina risco de acelerar a progressão da aterosclerose. Portadores de doenças reumatológicas cursam com inflamação crônica, apresentando sinais de aterosclerose desde a infância.<sup>220</sup> No mesmo raciocínio está a psoríase, doença inflamatória crônica, também associada com aumento de marcadores inflamatórios e aterosclerose.<sup>221-224</sup>

Outra doença inflamatória crônica que parece estar associada a aterosclerose precoce é a artrite reumatoide juvenil. Sinais de aterosclerose subclínica e disfunção endotelial estão presentes em pacientes com esta doença, os quais melhoram após o início precoce da terapêutica anti-inflamatória adequada.<sup>225</sup> Apesar da inflamação crônica ser um importante fator de risco para aterosclerose subclínica deste grupo, em uma recente revisão sistemática sobre o assunto, os autores concluíram que a presença de aterosclerose subclínica está mais envolvida com o estilo de vida de cada indivíduo do que com o estado inflamatório inerente da artrite reumatoide.<sup>226</sup>

A febre reumática e a cardite reumática são doenças inflamatórias crônicas e, devido à inflamação crônica, também apresentam maior risco para aterosclerose subclínica e eventos cardiovasculares.<sup>227-228</sup> As causas para a aceleração da aterosclerose em portadores de doenças reumatológicas crônicas ainda não foram totalmente elucidadas. Em que pese postular-se que o processo inflamatório sistêmico e persistente das doenças reumatológicas possa estar envolvido na gênese da

aterosclerose nestes indivíduos, uma grande coorte realizada na Itália com 1.176 adultos portadores de artrite reumatoide, a prevalência de aterosclerose subclínica foi considerada baixa; no entanto, os fatores de risco tradicionais se mostraram associados com a presença de aterosclerose subclínica, enquanto a hipertensão arterial sistêmica e alto grau de atividade inflamatória estiveram fortemente associados com infarto agudo do miocárdio, mostrando que há necessidade de novos estudos para determinar com clareza a fisiopatologia da aterosclerose nestes grupos especiais.<sup>229</sup>

As doenças infecciosas graves ou crônicas, quando ocorrem na infância, levam à reação inflamatória sistêmica intensa e por vezes prolongada. Com isso, as crianças ficam mais vulneráveis à inflamação vascular, que varia de acordo com a severidade da resposta à infecção; assim, infecção grave na infância pode aumentar os riscos cardiovasculares na vida adulta, principalmente quando acontecem no período pré-escolar.<sup>230</sup> Evidências sugerem que a infecção possa contribuir para a ocorrência da aterosclerose por ação direta do patógeno sobre as células vasculares ou ação indireta por ação das citocinas e outras proteínas de fase aguda, produzidas por infecções em outros órgãos.<sup>231</sup>

Além de alterações imunológicas, estudos demonstram que infecções agudas graves podem acelerar a progressão da aterosclerose subclínica por ação de anticorpos, elevando a oxidação do LDL-C e diminuição do HDL-C, estando associados à elevação da EMIC.<sup>232</sup> Além da alteração da EMIC, verificada neste estudo, outro grupo avaliou a função endotelial de crianças hospitalizadas com infecções agudas por meio da dilatação mediada por fluxo (FMD) e verificou que estas apresentam pior vasodilatação quando comparadas aos controles saudáveis, suportando a hipótese de que a infecção aguda age como um estímulo inflamatório extrínseco, capaz de promover alterações endoteliais que fazem parte da patogênese da aterosclerose.<sup>233</sup>

Em uma investigação visando verificar a associação entre infecções bacterianas de repetição na infância e insultos ao endotélio, os autores avaliaram a EMIC de crianças já hospitalizadas por infecções recorrentes e verificaram que a EMIC foi mais elevada quanto maior fora o número de doenças infecciosas, reforçando que cada processo infeccioso determina um efeito cumulativo aumentando a lesão endotelial.<sup>234</sup>

Vários estudos apontam que a infecção por *Chlamydia pneumoniae* está associada com alteração da EMIC tanto em crianças como em adultos. Os autores postulam que a presença de anticorpos

produzidos pela infecção esteja envolvida na gênese da placa aterosclerótica, sendo por isso responsáveis pela elevação da EMic.<sup>235-236</sup>

Ainda sobre as doenças infecciosas e a presença de aterosclerose subclínica, um estudo turco demonstra maior EMic mesmo em crianças portadoras de sinusite crônica, quando comparadas às crianças saudáveis na mesma idade.<sup>237</sup>

A associação entre infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o desenvolvimento precoce de aterosclerose também já é bastante reconhecido pela literatura. Seja por ação direta da infecção e posterior inflamação e trombose endotelial causadas pelo vírus, seja por efeito colateral da terapia antirretroviral.<sup>238</sup> Desta forma, a disfunção endotelial instalada pode alterar parâmetros de avaliação de rigidez arterial como a EMic.<sup>236,239</sup> Em estudos realizados no Brasil, a associação entre EMic, PCR elevada e alterações metabólicas foi demonstrada em um grupo de pacientes portadores do vírus HIV.<sup>240</sup> De Lima et al., verificaram que crianças e adolescentes infectados pelo vírus HIV têm risco elevado para aterosclerose prematura, tanto pela inflamação crônica como por dislipidemia, sendo esta primária ou secundária ao tratamento medicamentoso a que são submetidas estas crianças.<sup>241</sup> Já para avaliação da rigidez arterial em crianças e adolescentes infectados pelo vírus HIV, Charakida et al., avaliaram a VOP, e compararam-na com a de crianças saudáveis. Dessa forma, constataram associação significativa entre a elevação na VOP e o vírus HIV, confirmando que as crianças infectadas pelo vírus HIV têm maior rigidez arterial, a qual é ainda mais importante naqueles em tratamento com antirretrovirais.<sup>239</sup>

Pacientes com doença de Kawasaki parecem ter disfunção endotelial mais acelerada e, com isso, maior chance de desenvolver aterosclerose prematuramente.<sup>88,242</sup> Algumas evidências suportam que EMic vem sendo associada com outros fatores de risco cardiovasculares, importantes no seguimento destes pacientes. Em uma coorte publicada em 2018, os autores acompanharam crianças com doença de Kawasaki e encontraram valores de EMic significativamente mais elevados, quando comparados aos seus controles saudáveis. No entanto, não houve diferença entre a medida do primeiro e do quinto ano de avaliação, ou seja, apesar da alteração coronariana na doença de Kawasaki ser transitória, a lesão endotelial parece ser definitiva, reforçando o elevado risco cardiovascular e a necessidade de seguimento desses pacientes até a vida adulta.<sup>239,243-245</sup> Outros autores sugerem, ainda, que os marcadores vasculares - como EMic - sejam elevados, porém apenas nos casos em

que ocorreu, a formação de aneurismas coronarianos. Apesar de algumas controvérsias, a inflamação e aterosclerose subclínica são reconhecidas entre portadores da doença de Kawasaki.<sup>243,246</sup>

Dados sugerem que a proteína C reativa (PCR) pode ter ação direta “pró-aterogênica”, causando alterações na função endotelial e levando ao desenvolvimento de aterosclerose prematura. Com esta hipótese, um estudo realizado com 79 crianças saudáveis e sem riscos cardiovasculares avaliou a EMic, dilatação arterial mediada pelo fluxo (FMD) e PCR. As crianças com PCR > 1mg/L apresentaram valores mais elevados da EMic e menor FMD quando comparados as crianças com concentrações de PCR > 1 mg/L, sugerindo que a PCR elevada tenha realmente efeito sobre o endotélio e desempenhe importante papel na patogênese da aterosclerose.<sup>247</sup>

A PCR é considerada um marcador de inflamação e preditor de doenças cardiovasculares. Concentrações elevadas de PCR foram associadas com pressão arterial elevada, obesidade, síndrome metabólica, diabetes, tabagismo e elevação na concentração de triglicérides e redução da concentração de HDL-C.<sup>248-249</sup> No caso da obesidade, foi constatado que indivíduos obesos apresentam altas concentrações de PCR, EMic elevada e baixas concentrações de adiponectina, mostrando a relação entre obesidade e fase inicial do processo inflamatório.<sup>250</sup> Já entre as crianças portadoras de cardiopatia congênita, altas concentrações da PCR estão associadas com sobrepeso, demonstrando que, por ser um marcador bioquímico que acompanha outros fatores de risco e auxilia na predição de aterosclerose futura, sua dosagem deve ser incorporada na prática clínica de seguimento destas crianças.<sup>203</sup>

Por todas estas implicações da inflamação com a aterosclerose, o presente estudo tem como uma das hipóteses, que os portadores de cardiopatia congênita apresentam maior inflamação, secundária aos inúmeros procedimentos a que são submetidos e infecções de repetição que apresentam durante sua evolução.

### **5.2.6 Diagnóstico de aterosclerose subclínica na criança e adolescente**

A determinação da função endotelial baseia-se na análise de sua responsividade a estímulos vasodilatadores ou vasoconstritores, permitindo o entendimento do desenvolvimento e progressão da aterosclerose e até a extrapolação das melhores opções terapêuticas.<sup>251</sup> A

avaliação da função endotelial pode ser realizada por meio de métodos com análises *in vitro*, como cultura de células endoteliais, e *in vivo*, como a dilatação mediada pelo fluxo (FMD), a pletismografia por oclusão venosa (POV), a tonometria arterial periférica, a velocidade de onda de pulso (VOP) ou dosagem de marcadores séricos.<sup>252</sup>

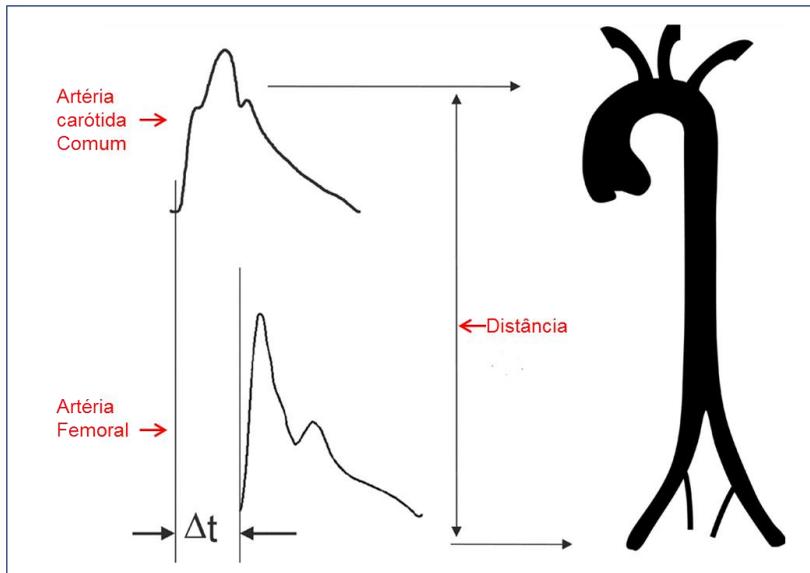
Em 1992, foi descrita a dilatação mediada por fluxo (FMD), um teste não invasivo utilizando ultrassom para acessar a função vascular de uma artéria de condutância na circulação sistêmica. Nos dias atuais, a técnica para obtenção do método sofreu várias modificações por medir as alterações endoteliais causadas por ações vasomotoras. Tem sido amplamente utilizada desde a infância até a idade adulta.<sup>253</sup> Várias evidências sugerem que a detecção da disfunção endotelial na artéria braquial atua como um importante indicador de disfunção endotelial sistêmica.<sup>254</sup>

A velocidade de onda de pulso (VOP) é considerada o método de escolha para avaliação da rigidez arterial, e é importante marcador de risco cardiovascular,<sup>255-256</sup> pois parece ter maior valor preditivo para eventos cardiovasculares e para mortalidade, quando comparada com fatores de risco clínicos e outros indicadores de aterosclerose subclínica.<sup>257</sup> O poder da VOP em prever um evento cardiovascular ficou mais evidente quando foi incluída em recente diretriz europeia para hipertensão arterial, recomendando-a como método adicional para tomada de decisões no manejo da hipertensão arterial em adultos.<sup>258</sup> Em crianças, a rigidez arterial aórtica pode ser avaliada e deve ser considerada principalmente naquelas com algumas comorbidades, como a obesidade e doenças inflamatórias crônicas, podendo prever com maior acurácia os verdadeiros riscos para doença cardiovascular no futuro.<sup>259-260</sup>

O método se baseia na fisiologia cardiovascular, ao fim da ejeção ventricular, é gerada uma onda de pressão que se propaga do coração para a periferia em uma determinada velocidade. Esta velocidade é chamada velocidade de onda de pulso (VOP). Assim, quanto menor a VOP, mais elástico e saudável se encontra o endotélio, podendo ser considerado um marcador indireto de adequada produção do óxido nítrico, potente vasodilatador endotelial. Porém, quando o vaso apresenta um alto nível de rigidez, ocorre um aumento na propagação das ondas de pulso nos grandes vasos, além de causar um retorno precoce das ondas de pulso refletidas da periferia, aumentando a velocidade.<sup>252</sup> O valor final da VOP expressa a relação entre enrijecimento, elasticidade e complacência (VOP = enrijecimento/complacência elasticidade).<sup>261</sup> A VOP é medida por meio da captura

simultânea das ondas de pulso geradas nas artérias carótida e femoral, verificando a adequação das ondas de pulso. Quando as ondas estão adequadas, a VOP é calculada pela razão da distância entre a fúrcula e a artéria femoral do mesmo lado e a diferença temporal entre os dois pulsos.<sup>257,262</sup> A Figura 2 demonstra as ondas de pulsos medidas pelos sensores da VOP.

**Figura 2.** Método de medida da Velocidade de onda de pulso (VOP)



Fonte: Adaptado de Laurent et al.<sup>257, 2.592</sup>.

A rigidez arterial pode ser avaliada em diferentes pontos da circulação arterial, por diferentes métodos, e cada um destes com diferentes limitações. O método direto, invasivo é o cateterismo cardíaco, que não é utilizado rotineiramente para este fim.<sup>263</sup> Na prática, os métodos não invasivos são mais utilizados, incluindo desde equipamentos e *softwares* bastante simples até bastante sofisticados como a ressonância magnética (RNM). Os métodos disponíveis são: 1) aparelhos que usam probe ou mini-transdutor para gravar a onda de pulso; 2) aparelhos que usam um *cuff* em torno dos membros e pescoço, para gravar a onda de pulsos por meio de oscilometria; 3) aparelhos de ultrassom com técnicas de imagem e Doppler e 4) RNM.<sup>263-264</sup>

Vários fatores podem influenciar a rigidez arterial, como é o caso

da hipertensão arterial e a idade em adultos.<sup>256</sup> Em crianças, o efeito da idade parece ter importância após a puberdade.<sup>265</sup> Estas diferenças entre métodos de avaliação, sexo e idade das crianças sinalizaram para a necessidade de padronização. Neste sentido, surgiram estudos visando avaliar a influência do sexo para os valores da VOP, e concluíram que os valores são maiores no sexo masculino, independentemente da idade.<sup>266</sup> Alguns estudos surgiram visando definir valores de referência para VOP em crianças. Baseados no método oscilométrico, o estudo alemão de Fischer et al., em 2012, avaliou 158 meninas e 156 meninos com idade entre 5 e 19 anos, e definiu valores de normalidade de acordo com sexo e estatura. Thur et al., em 2015, avaliaram a VOP em 1003 crianças e adolescentes (6 a 18 anos), e Weberrub et al., em 2015, padronizaram além da VOP, a EMIC em crianças e adolescentes de 6 a 18 anos. Nos dois estudos não houve diferença significativa nos valores da EMIC com a idade e nem tão pouco entre os sexos, de forma que propuseram valores de normalidade, de acordo com sexo, idade e estatura.<sup>267-269</sup> Outros estudos padronizaram a VOP em crianças utilizando outros métodos de avaliação, como a ecocardiografia e Doppler<sup>263</sup> e a RNM.<sup>270</sup> Devido amostra relevante e por apresentar também valores de referência para a EMIC em uma faixa etária que incluiu crianças e adolescentes de 6 a 18 anos, Weberrub et al., foi a referência escolhida para os pontos de corte da VOP neste estudo.

Dentre os diferentes usos da VOP, alguns merecem destaque. Em recente revisão sistemática, os autores observaram grande número de artigos demonstrando elevada prevalência de rigidez arterial central em crianças obesas quando comparadas com crianças de peso normal.<sup>271</sup> Outros autores descrevem alterações na VOP, com valores bastante elevados em crianças e adolescentes portadores de dislipidemias, hipertensão arterial, obesidade, *diabetes mellitus* tipo 1 e tipo 2, história familiar de hipertensão arterial sistêmica, pré-hipertensão arterial, tabagismo, estresse.<sup>264,272</sup> Vários estudos têm documentado a relação entre obesidade, atividade física e disfunção endotelial em adultos e crianças. Provavelmente, a ação da obesidade sobre a função endotelial esteja relacionada com a liberação de citocinas inflamatórias, derivadas do tecido adiposo, como a interleucina 6 e fator de necrose tumoral, envolvidas no desenvolvimento da disfunção endotelial e, posteriormente, na aterosclerose.<sup>273-274</sup>

Para avaliação estrutural do endotélio, o método de grande interesse na prática clínica, é a espessura da camada íntima-média carotídea (EMIC) avaliada por ultrassonografia. Em 1986, Pignoli et al., relataram pela primeira vez alta significância estatística entre achados

histológicos em carótidas e seus respectivos ultrassons e demonstraram a morfologia das paredes arteriais ao ultrassom bidimensional. Foram eles que identificaram o padrão de duas linhas hiper e hipocogênicas na parede de vaso, que correspondem as camadas da parede arterial.<sup>275</sup> Foi, porém, em 1991 que Salonen et al., mostraram o uso do ultrassom de carótidas para a determinação da EMIC.<sup>276</sup> Depois disso, a EMIC passou a ser associada com fatores de risco para aterosclerose, com severidade da aterosclerose e com eventos cardio-cerebrais.<sup>277</sup>

Trata-se de um método não-invasivo, seguro e de baixo custo que permite a avaliação do risco cardiovascular, tanto nas fases precoces e como nas fases avançadas da aterosclerose.<sup>278</sup> É considerada importante ferramenta na avaliação da doença cardiovascular subclínica, possibilitando não só estratégias de prevenção, como também de tratamento.<sup>279</sup>

Com os atuais avanços tecnológicos na área de imagens, o ultrassom da artéria carótida permite uma análise detalhada do vaso. As imagens devem ser obtidas seguindo protocolo preestabelecido, utilizando o corte longitudinal, de tal forma que consiga mostrar simultaneamente as linhas duplas nas paredes da carótida comum (sinal de *double-line*).<sup>280</sup> O local ideal para medida da EMIC está demonstrado na Figura 3. É considerado um método de fácil execução, podendo ser realizado na faixa etária pediátrica.<sup>281</sup>

Em crianças, diferentes condições podem estar associadas com fator de risco cardiovascular e elevação da EMIC. Estas condições foram definidas pela *American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science*,<sup>7</sup> e divididas em três grupos: 1) pacientes com alto risco: hipercolesterolemia familiar (homozigotos), *diabetes mellitus* tipo 1, doença renal crônica, indivíduos após transplante cardíaco, aneurisma de coronária após doença de Kawasaki; 2) risco cardiovascular moderado: hipercolesterolemia familiar (heterozigotos), doença inflamatória crônica, doença de Kawasaki após recuperação de aneurisma de coronária e *diabetes mellitus* tipo 2; 3) risco cardiovascular leve: cardiopatia congênita, doença de Kawasaki sem aneurisma de coronária, indivíduos em tratamento do câncer, recém-nascidos pequenos ou grandes para a idade gestacional.<sup>282</sup>

São inúmeras as utilidades da EMIC dentro da investigação da origem até a progressão da aterosclerose. De uma vez que diversos autores acreditam que a aterosclerose possa iniciar na vida fetal, a identificação de marcadores precoces para a aterosclerose tem sido cada vez mais utilizada.<sup>283-284</sup>

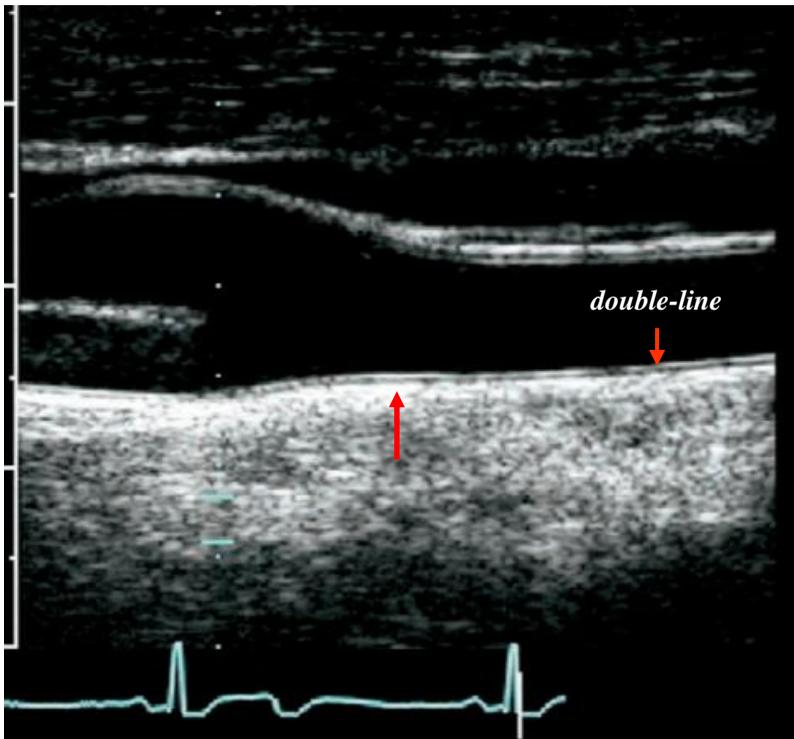
Pelo espectro de ser um preditor de possível doença cardiovascular no futuro, vários estudos revelaram a associação entre obesidade, *diabetes mellitus*, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, peso ao nascer e insuficiência renal crônica com EMIC elevada em crianças e adolescentes.<sup>88,273-274,285-288</sup>

Alguns fatos reforçam a ideia de que caráter evolutivo da aterosclerose possa ser avaliado pela EMIC. Estudos demonstram que a obesidade está associada com a EMIC em adolescentes, porém não encontraram os mesmos resultados em crianças menores, sugerindo que o excesso de peso destes adolescentes possa ter iniciado na infância, quando os marcadores ainda eram negativos.<sup>289-290</sup> Estudos com autópsias de jovens menores de 20 anos encontraram associação entre grau de aterosclerose subclínica, avaliada pela EMIC e a presença de placas nas artérias coronárias.<sup>291</sup>

Além de servir como preditor, a EMIC pode ser utilizada para controle clínico. Espera-se que, após tratamento adequado, a medida da EMIC deva melhorar entre 6 a 12 meses,<sup>292</sup> especialmente na infância.<sup>223</sup> Assim, a EMIC pode ter um impacto no manejo clínico, auxiliando na estratificação dos pacientes dentro dos diferentes grupos de risco, bem como na determinação de estratégias de prevenção.<sup>274</sup>

Em adultos, a medida da EMIC segue as recomendações padronizadas, mas para crianças ainda não existe nenhum protocolo fortemente estabelecido.<sup>274</sup> Um estudo brasileiro com 280 crianças saudáveis entre 1 e 15 anos de idade buscou determinar o comportamento da EMIC em crianças sem comorbidades cardiovasculares que pudessem interferir na análise dos resultados. Neste grupo, os autores não encontraram diferença significativa nos valores da EMIC entre os sexos e perceberam que até os 10 anos de idade, os valores permanecem estáveis, apresentando elevações a partir desta faixa etária.<sup>80</sup> Outros estudos foram realizados na tentativa de estabelecer valores de normalidade na faixa etária pediátrica, tais como o de Jourdan et al.<sup>293</sup>; Bohm et al.<sup>285</sup>; Ried et al.<sup>294</sup>; Doyon et al.<sup>295</sup>; Engelen et al.<sup>296</sup> e Weberrub et al.<sup>269</sup> Este último, por fazer uma abordagem em uma amostra representativa e em uma faixa etária semelhante à deste estudo, foi utilizada como parâmetro de normalidade para avaliação da EMIC e VOP nos portadores de cardiopatia congênita (Anexo A).

**Figura 3.** Imagem demonstrando local ideal na artéria carótida comum para medida da EMIC, bem como as linhas hiperecogênicas (sinal *double-line*)



**Fonte:** Adaptado de: Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine.<sup>274</sup>

#### 6.2.6.1 Aterosclerose subclínica em portadores de cardiopatia congênita

Em portadores de cardiopatia congênita, poucos estudos descrevem a presença de aterosclerose subclínica, tanto em crianças como em adultos. Os estudos disponíveis nas bases de pesquisa restringem-se a algumas patologias em específico. Vários estudos têm demonstrado a presença de rigidez arterial relacionados a fisiopatologia da própria cardiopatia, como é caso da coarctação da aorta, transposição das grandes artérias, tetralogia de Fallot e pós-operatório de cirurgia de

Fontan. No entanto, estes estudos se preocupam com disfunção cardíaca e não com a aterosclerose, avaliando a rigidez arterial por meio da VOP, dilatação mediada por fluxo e tonometria arterial. Todos têm em comum o achado de que a disfunção endotelial está presente entre os portadores de cardiopatia congênita.<sup>176,297-302</sup>

Algumas doenças são consideradas de maior risco para aterosclerose prematura. Dentre estas, estão a origem anômala da artéria coronária, pacientes submetidos à cirurgia com translocação das coronárias, como pós-operatório de Jatene ou cirurgia de Ross e pacientes com obstrução da via de saída de ventrículo esquerdo como a coarctação da aorta e pós transplante cardíaco.<sup>303</sup> Indivíduos operados de artéria coronária anômala ou transposição das grandes artérias corrigidos pela técnica de Jatene – na qual ocorre reimplante das coronárias- apresentam espessamento médio-intimal próximo ao óstio da coronária, provavelmente secundários à manipulação cirúrgica, tornando-os mais susceptíveis à aterosclerose precoce e, assim a um dano miocárdico na vida adulta.<sup>304</sup>

Voges et al., avaliaram a rigidez arterial e elasticidade aórtica, por meio da RNM, em pacientes no pós-operatório tardio de transposição das grandes artérias, coarctação da aorta e síndrome do coração esquerdo hipoplásico. Em virtude dos resultados encontrados que demonstram maior rigidez arterial no pós-operatório destes defeitos cardíacos, os autores sugerem que a geometria da aorta após a correção cirúrgica possa estar relacionada com a elevação da VOP.<sup>305-307</sup>

Portadores de transposição das grandes artérias corrigida cirurgicamente no período neonatal, apresentam alterações na pulsatilidade e diâmetro da artéria carótida, sugerindo pior elasticidade arterial. Os autores sugerem que esta alteração, possa ser intrínseca da própria cardiopatia, e que, por ser um fator de risco cardiovascular independente, deva ser levada em conta na decisão do manejo mais adequado para estes pacientes.<sup>308-309</sup>

Já os portadores de cardiopatias do grupo “coração univentricular”, submetidos à cirurgia de Fontan, apresentam VOP mais elevada e maiores concentrações de interferon  $\alpha$  e bilirrubinas circulantes, confirmando a associação entre inflamação, disfunção endotelial e função hepática, tão importantes no entendimento e seguimento, e até no prognóstico deste grupo de pacientes.<sup>300</sup> Além das implicações inflamatórias verificadas em pacientes submetidos à cirurgia de Fontan, a rigidez arterial e a disfunção endotelial estão associadas com baixa capacidade aeróbica, menor tolerância às atividades físicas e pior qualidade de vida.<sup>301</sup> A VOP foi mais elevada

em crianças submetidas à cirurgia de Fontan, quando, além da anastomose cavo-pulmonar, os pacientes necessitaram também de ampliação do arco aórtico, sugerindo que, a rigidez arterial é mais evidente quando ocorre manipulação da aorta.<sup>310</sup>

Como a coactação da aorta corrigida na infância está há bastante tempo relacionada como doença isquêmica na vida adulta, diferentes formas de avaliação da função endotelial têm sido propostas. Brili et al, em 2005, Vriend et al, em 2006 e Luijendiks et al., em 2014, avaliaram a EMic em pacientes adultos, submetidos à correção de coarctação da aorta. O primeiro estudo, encontrou EMic elevada e alterações nos marcadores bioquímicos pró-inflamatórios: SICAM-1, SSVCAM-1, interleucina 6-1B, seletina E e PCR quando comparados com grupo controle sem cardiopatia; o segundo demonstrou que a EMic elevada estava associada a hipertensão arterial mesmo nos pacientes sem lesão residual. Já no estudo de Luidjendik, os portadores de coarctação da aorta apresentaram EMic mais elevada que o grupo controle, confirmando que portadores de coarctação da aorta apresentam precocemente, sinais de aterosclerose.<sup>311-313</sup>

Alterações funcionais e estruturais no endotélio, após a correção de coarctação da aorta, acontecem independentemente da forma de tratamento, seja ele cirúrgico, seja por cateterismo intervencionista, com implante de “*stents*”. Além da EMic e da VOP mais elevadas que os controles, neste estudo, os autores perceberam que a massa do ventrículo esquerdo e a rigidez arterial foram mais alterados nos pacientes corrigidos por cateterismo.<sup>314</sup>

A rigidez arterial presente após a correção da coarctação de aorta parece estar relacionada também com a hipertensão arterial. Embora a VOP seja mais elevada na maioria dos pacientes com coarctação da aorta, aqueles com hipertensão arterial apresentaram VOP significativamente mais elevada, do que os pacientes sem hipertensão arterial.<sup>292,315-316</sup> Contrariando estes achados, em outro estudo realizado com 45 adultos jovens portadores de coarctação da aorta operados na infância, os autores não encontraram alteração na VOP.<sup>317</sup>

Mesmo sabendo que alguns autores defendem que portadores de cardiopatias cianóticas estão protegidos da aterosclerose, estudos com EMic e VOP também foram realizados nesta população, afim de avaliar a presença de sinais de aterosclerose. Enquanto a EMic apresentou valores mais baixos do que os encontrados nos controles saudáveis, sugerindo realmente que o risco de doença cardiovascular esteja diminuído nesse grupo, a VOP apresentou alterações significativas, evidenciando importante rigidez arterial, bem como disfunção arterial,

(pobre resposta aos vasodilatadores) quando comparados com indivíduos saudáveis.<sup>180,318</sup>

Portadores de tetralogia de Fallot, corrigidos ou não cirurgicamente, também apresentam sinais de rigidez na aorta ascendente, quando avaliados por diferentes métodos, sugerindo que a dilatação da aorta ascendente seja relacionada com alterações histológicas do vaso.<sup>319-321</sup>

A rigidez arterial está presente no pós-operatório de algumas cardiopatias operadas na infância, como a tetralogia de Fallot, coarctação da aorta e transposição das grandes artérias. Os autores confirmaram que o grupo de crianças portadoras de cardiopatia congênita apresenta sinais de rigidez arterial, que podem estar relacionados a alterações intrínsecas da própria artéria ou à ruptura da integridade da aorta secundária ao manejo cirúrgico. Desta forma, esses pacientes apresentam além dos riscos de falência da função cardíaca em algum momento da vida, um importante fator de risco cardiovascular que deve ser monitorado durante a infância, visando reduzir os riscos cardiovasculares na vida adulta.<sup>322</sup>

O Quadro 3 apresenta os principais estudos encontrados nas bases de busca, sobre avaliação da EMic e VOP em crianças e adultos portadores de cardiopatia congênita.

**Quadro 3.** Principais estudos sobre EMic e VOP em crianças e adultos portadores de cardiopatia congênita. Florianópolis, 2018

Referências	Amostra/Faixa Etária	Tipo de Estudo	Resultados principais
Luijendik et al.,2014. <sup>312</sup>	Casos: n=160 PO COAo 18-79 anos	Caso controle	EMic elevada e sinais de aterosclerose precoce em pacientes com COAo. 3% tiveram IAM, 2,5% AVC isquêmico e 1% morte súbita. EMic elevada ( $\geq 0,8$ mm) (RR= 15,44,p< 0,001) EMic basal está aumentada nos portadores de COAo quando comparado com controles. ( $0,64 \pm 0,12$ mm vs $0,57 \pm 0,07$ mm, p= 0,005).
Roegel et al., 1998. <sup>317</sup>	Casos:n= 45 PO de COAo 7 - 34 anos	transversal	VOP normal ou diminuída entre os pacientes com COAo avaliados
Grotenhuis et al.,2008. <sup>309</sup>	Casos: n= 15 portadores de TGA corrigidos (cirurgia de Jatente) Controle:n=15		Portadores de TGA submetidos à cirurgia de Jatene no período neonatal têm dilatação da raiz aórtica e VOP mais alterada na aorta proximal, quando comparada aos controles (testada pela RNM).
			<b>Continua...</b>

Referências	Amostra/Faixa Etária	Tipo de Estudo	Resultados principais
<b>Continuação</b>			
Biglino et al., 2012. <sup>310</sup>	Casos:n=10 SHVE, PO de Fontan com reconstrução do arco aórtico Controles:n= 10 PO de Fontan sem reconstrução do arco aórtico. 3 a 5 anos	Caso-controle	VOP elevada nas crianças que além da cirurgia de Fontan, foram submetidas à ampliação do arco aórtico (p= 0,04)
Divittis et al., 2001. <sup>176</sup>	Casos:n= 64 PO COAo Controles:n=45 9-39 anos	Caso controle	VOP e FMD, estimulação da vasodilatação com nitroglicerina oral, em adultos com coarctação da aorta.FMD foi menor nos grupo de casos quando comparados aos controles (7,16±3,4% vs 8,62±2,3% p <0,02) Teste NTG : COAo teve menor resposta grupo (11,46±4,3% vs 13,21±4,6%,p<0,046) VOP mais elevada (9,17± 3,1 vs 8,06±1.9 m/s,p <0,05).
Meyer et al., 2004. <sup>292</sup>	Casos:n=28 PO COAo Controles:n= 30 5-16 anos	Caso controle	Crianças com COAo apresentaram pior FMD (4,87+2,6 vs. 10,2+3,1%) (P < 0,001) e EMIC elevada (p< 0,001) (0,48+0,08 vs. 0,38+0,05 mm) que o grupo controle.
Brili et al., 2005. <sup>311</sup>	Casos:n= 15 27 -31 anos	Caso controle	EMIC mais elevada e pior elasticidade arterial nos portadores de COAo (p<0,01 ) Nível sérico de ICAM-1, SVCAM-1, E-selectin and IL-1β foram mais elevados que o grupo controle (p<0,05)
Divittis et al., 2003. <sup>298</sup>	Casos:n=72 PO COAo Controles:n=52 9-58 anos	Caso controle	Casos: PO tardio de COAo - 60% operados dentro de 1 ano de vida. VOP elevada e baixa elasticidade arterial, associados com hipertensão arterial sistólica.
Tomkiewicz et al., 2014. <sup>300</sup>	Casos:n=25 PO tardio de Fontan Controles:n=25 18-30 anos	Caso controle	O grupo PO de Fontan apresentou correlação negativa entre VOP e SatO2 (r = -0,68; p = 0,04) e correlação positiva com leucócitos (r = 0,72; p = 0,013), RNI (0,81; p = 0,008), TNFα (r = 0,45; p = 0,04), e tempo de pós-operatório (r = 0,77; p = 0,02). Nível de bilirrubina apresenta correlação positiva com pressão de pulso braquial (r = 0,71; p = 0,02) e pressão de pulso central (r = 0,68; p = 0,03 O modelo de regressão multivariada mostrou que SatO2 (β = -0,44, p = 0,04) foi preditor independente da VOP.
			<b>Continua...</b>

Referências	Amostra/Faixa Etária	Tipo de Estudo	Resultados principais
<b>Continuação</b>			
Mivelaz et al., 2016. <sup>322</sup>	Casos:n=55 (TFallot 24;COAO 20; TGA11) 12-16 anos Controles:n=55	Coorte	Todos os pacientes com cardiopatia apresentaram VOP elevada (avaliada pelo ecocardiograma). Parâmetros de impedância avaliados mostraram-se alterados entre os portadores de cardiopatias.
Trojarska et al., 2017. <sup>318</sup>	Casos:n=36 cianóticos 20-76 anos	Caso controle	Pacientes cianóticos têm VOP mais elevada e pior função arterial : pobre resposta vasodilatadora em comparação ao grupo controle. Não houve associação entre SatO2 e policetemia, com rigidez arterial ou disfunção endotelial.
Duffels et al., 2010. <sup>180</sup>	Casos:n=54 cianóticos Controle:n=54 19-60 anos	Caso controle	EMlc média nos portadores de cardiopatia congênita cianótica ajustada para a idade foi significativamente menor do que no grupo controle. (0,55±0,1 mm vs 0,58±0,08 mm: p=0,01). Pacientes cianóticos tem < colesterol total , < concentração de plaquetas e > concentrações de bilirrubinas.
Sarkola et al., 2011. <sup>314</sup>	Casos:n=36 PO de COAo (16 cirurgia, 20 cateterismo)	Longitudinal	COAo foi associada com elevação da pressão sistólica (p<0,001), elevação da EMI na carótida comum direita (p<0,001), braquial direita (p<0,05) e radial (p<0,05) EMlc apresentou correlação positiva com idade da primeira intervenção (r=0,36, p<0,05). Nos pacientes cuja correção foi com <i>flap</i> da subclávia esquerda, foi associada com a PAS no membro superior esquerdo (p<0,001) braquial esquerda (p<0,001), radial (p<0,001) e ulnar (p<0,05) EMlc foi reduzida em todos. Quando ajustados para PA, IMC, idade e sexo, EMI (p<0,001) e massa do VE (p =0,013) foram associados com paciente corrigidos com stent.
Ou Phala et al., 2011. <sup>315</sup>	Casos:n=25 PO COAO, sem HAS Controle:n= 25 4 -20 anos	Caso controle	VOP avaliada pela RNM foi significativamente aumentada em pacientes com COAo (4,7 ± 1,3 vs 3,3 ± 0,6 m/sec.p <0 ,001). Massa do VE foi maior nos pacientes com COAo (84 ±11 vs 73 ±10 g/m <sup>2</sup> , p = 0,01).
Kenny et al.,2011. <sup>316</sup>	Casos:n=29 PO COAo 16 anos	Caso controle	VOP significativamente elevada em adolescentes com HAS após a correção de COAo, quando comparados aos normotensos (p = 0,004) e menor resposta aos baroreceptores que os pacientes normotensos.
<b>Continua...</b>			

Referências	Amostra/Faixa Etária	Tipo de Estudo	Resultados principais
<b>Conclusão</b>			
Seki et al., 2012. <sup>320</sup>	Casos:n=37 PO TFallot Controles:n=55	Caso controle	VOP foi significativamente mais elevada nos paciente em PO de tetralogia de Fallot quando comparado ao grupo controle, independentemente da idade, sexo, alterações hemodinâmicas da parede e existência de shunt aorto-pulmonar. Diâmetro aórtico é também significativamente aumentado no PO de TFallot que os controles.
Saiki et al., 2012. <sup>321</sup>	Casos:n= 99 PO TFallot (divididos em 2 grupos- corrigidos e não corrigidos (shunt) Controles:n=63	Caso controle	VOP na aorta proximal significativamente mais elevada no PO de TFallot que os controles, mas similar entre pacientes com correção total ou “shunt“(corrigidos $588 \pm 205$ cm/s não corrigidos: $680 \pm 288$ cm/s, controles: $439 \pm 101$ cm/s, $p < 0,001$ ). VOP na aorta distal sem diferença entre os grupos. VOP aorta proximal foi significativamente mais alta que na aorta distal nos três grupos ( $P < 0,001$ , cada). Não houve diferença na VOP da aorta proximal e distal dos controles.

## **6 MÉTODO**

### **6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Trata-se de estudo observacional tipo transversal, realizado com crianças e adolescentes portadores de cardiopatia congênita já submetidos a algum tipo de intervenção terapêutica (cateterismo cardíaco ou cirurgia cardíaca), provenientes do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) e Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC).

### **6.2 LOCAL DO ESTUDO**

O estudo foi realizado na cidade de Florianópolis, capital de Santa Catarina, no período de janeiro a julho de 2017. Todos os participantes do estudo eram residentes do estado, que tem por característica um índice de desenvolvimento humano (IDH) de 0,774, um dos mais altos do país ([www.atlasbrasil.org.br](http://www.atlasbrasil.org.br)).

### **6.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA**

A população estudada compreendeu crianças e adolescentes portadores de cardiopatia congênita já submetidos à intervenção terapêutica, que compareceram às consultas de rotina dos ambulatórios de cardiologia pediátrica, de dois hospitais da cidade de Florianópolis: Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) e Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC).

Para a amostra, foram recrutados consecutivamente crianças e adolescentes portadores de cardiopatia congênita já submetidos à intervenção terapêutica, que compareceram às consultas de rotina dos ambulatórios de cardiologia pediátrica, dos hospitais envolvidos, entre agosto e dezembro de 2016, em Florianópolis, SC. Foram considerados elegíveis para o estudo àqueles que se enquadraram nos critérios de inclusão definidos previamente pelo pesquisador.

### 6.3.1 Critérios de Inclusão

- Crianças e adolescentes portadores de cardiopatia congênita já submetidos a algum tipo de intervenção (cateterismo terapêutico ou cirurgia);
- Idade entre 5 a 18 anos completos, de ambos os sexos.

### 6.3.2 Critérios de Exclusão

Crianças e adolescentes portadores de cardiopatia congênita já submetidos a algum tipo de intervenção, porém com diagnóstico secundário de:

- Neoplasia maligna;
- Anomalias cromossômicas (T21, Turner, Noonan...);
- Dislipidemia familiar primária ou secundária;
- *Diabetes mellitus*;
- Hipotireoidismo;
- Doença renal crônica;
- Doenças agudas nos últimos 15 dias;
- Outras doenças crônicas de caráter inflamatório.

### 6.3.3 Cálculo da amostra

O tamanho da amostra de crianças e adolescentes com cardiopatia congênita foi calculado com base em um universo de cardiopatas congênitos, cerca de 430 crianças e adolescentes atendidos no ambulatório de cardiologia pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão e Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago com idades entre 5 a 18 anos.

Como não se conhece a prevalência de aterosclerose subclínica na população geral, levou-se em consideração a prevalência desconhecida para o desfecho (50%), com um erro de cerca de  $\pm 3\%$  para mais ou para menos e nível de significância de 5%. Desta forma a amostra foi composta de 200 indivíduos, com adicional de 15% de perdas ou recusas, totalizando 230 indivíduos. Estes foram divididos em 3 subgrupos, de acordo com a faixa etária dos participantes em pré-escolares, escolares e adolescentes, respeitando a proporcionalidade de atendimento entre os três estratos.

### **6.3.4 Recrutamento dos participantes da amostra**

Entre agosto e dezembro de 2016, durante as consultas médicas de rotina realizadas pelos cardiologistas pediátricos nos hospitais envolvidos, os portadores de cardiopatia congênita já corrigidos foram convidados a participar do estudo. Aqueles que concordaram tiveram seus nomes e contatos telefônicos catalogados para posterior agendamento das atividades do estudo. Em dezembro de 2016, após contato telefônico, os participantes foram agendados para realização de entrevista, exame físico, avaliação antropométrica e nutricional, exames de imagem e de análises clínicas, as quais ocorreram entre janeiro a julho de 2017. Apenas uma família se negou a participar do estudo. Os participantes que faltaram nos dias agendados foram remarcados em data subsequente de acordo com sua disponibilidade. Os prontuários médicos de todos os participantes foram revisados após o término das entrevistas.

## **6.4 PROCEDIMENTOS PARA OBTENÇÃO DOS DADOS E VARIÁVEIS ESTUDADAS**

As entrevistas e exames foram realizados nos ambulatórios de cardiologia do Hospital Universitário (HU) e Laboratório de Antropometria do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). A coleta dos dados foi realizada por uma cardiologista pediátrica, uma nutricionista, um educador físico e uma estudante do curso de medicina, previamente treinados e calibrados.

Os participantes foram orientados a comparecer no setor de cardiologia do HU em jejum de 12 horas, neste local eram recepcionados pela equipe de pesquisa e, depois de completada a identificação, acompanhados para o laboratório de análises clínicas, para coleta das amostras de sangue. Após a coleta de sangue, todos os participantes e familiares receberam um lanche saudável oferecido e preparado pela equipe pesquisadora. Terminado o lanche, os participantes e seus familiares eram acompanhados pelos membros da equipe até o laboratório de antropometria, onde todos eram recepcionados e acomodados em uma sala climatizada, e com brinquedos e revistas para distração, enquanto estes esperavam as avaliações e a entrevista. Eram quatro equipes trabalhando simultaneamente: 1) entrevista com preenchimento do formulário; 2) pletismografia e antropometria; 3) exame físico, ultrassom de carótidas e

VOP; 4) avaliação nutricional.

Todos os procedimentos do estudo foram elaborados visando a avaliação das características sócio demográficas, clínicas, antropométricas, nutricionais, e hábitos de vida, relacionados à aterosclerose subclínica, conforme descritos a seguir:

#### **6.4.1 Avaliação das características relacionadas aos fatores de risco cardiovasculares**

Um formulário estruturado, foi elaborado a partir da revisão de literatura, visando explorar os fatores de risco para aterosclerose na população escolhida (Anexo C). O mesmo foi preenchido pela pesquisadora, durante a entrevista com pais e ou com os responsáveis, e com a criança ou adolescente, quando estes sabiam responder, na data previamente agendada para entrevista e realização dos exames.

O exame físico realizado pela médica pesquisadora (cardiologista pediátrica), logo após a entrevista.

##### **6.4.1.1 Variáveis sócio demográficas**

Foram coletadas as seguintes variáveis:

- **Idade:** foi considerada em anos completos, no dia da entrevista, e, posteriormente estratificada, segundo Marcondes<sup>323</sup>, em três grupos: pré-escolar (5 a 7 anos de idade), escolar (8 anos a 10 anos de idade) e adolescência (11 a 18 anos de idade). Para análise da EMIC e da VOP, a idade foi dividida em dois grupos: 5 a 12 anos e 11 meses e maiores de 13 anos.

- **Sexo:** categorizado em “feminino” e “masculino”, segundo categoria do Censo 2010, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.<sup>324</sup>

- **Cor da pele:** foi considerada a cor auto referida e classificada segundo recomendações do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística em branca, preta, parda, amarela e indígena.<sup>325</sup>

- **Classificação econômica:** a renda familiar foi avaliada de acordo com a renda *per capita* de cada família, obtida por meio do formulário, no qual foi perguntado a renda dos adultos que tinham trabalho remunerado (pai, mãe, avós, irmãos, tios, etc.) e que, após somados foram divididos pelo número de moradores no mesmo domicílio, por meio da pergunta: “quem tem salário em casa? ”.

“Quanto ele (ela) ganha por mês? ”

Renda per capita = renda pai mais renda mãe (em reais)

Número de moradores casa

-**Escolaridade da mãe:** foi coletada em anos completos a partir do primeiro ano do ensino fundamental, por meio da pergunta: “Qual foi o último ano de estudo completo da mãe? ” Para fins de análise foi categorizado em dois grupos: até 10 anos de estudo e  $\geq 10$  anos de estudo.<sup>326</sup>

#### 6.4.1.2 Variáveis relacionadas com os fatores de risco

- **História familiar para doença cardiovascular precoce:** foi considerada como história familiar positiva, a história de doença coronariana precoce, quando presente em parentes de 1º e 2º grau masculinos com menos de 45 anos e femininos com menos de 55 anos.<sup>327</sup> Foi perguntado: “alguém da família sofreu infarto ou derrame antes de 45 para homens ou 55 anos para as mulheres? ”

- **Peso do nascimento:** foi extraído do prontuário médico, ou da caderneta de saúde da criança e ainda perguntado à mãe ou ao responsável presente na entrevista: “Com que peso seu (sua) filho (a) nasceu? ” O valor foi considerado em gramas.<sup>328</sup> O peso foi considerado em gramas e classificados de acordo com Lubchenko,<sup>329</sup> para aqueles considerados nascidos a termo e, de acordo com Fenton para os prematuros,<sup>330</sup> em Pequeno para a idade gestacional (PIG), adequado para a idade gestacional (AIG), e grande para a idade gestacional (GIG). Para fins da análise escolhida, foram categorizados em 2 grupos: PIG e AIG/GIG;

- **Atividade física:** para estimativa de atividade física foi aplicado o questionário *Physical Activity Questionnaire for Children* (PAQ-C), o qual é recomendado para a faixa etária estudada e avalia a prática de atividade física por meio de nove questões autor relatadas sobre a prática de atividade física 7 dias que antecedem a entrevista, estas são codificadas em pontuação de 1 a 5 para determinar o escore de prática de atividade física habitual,<sup>331</sup> já validado no Brasil<sup>332</sup> e em crianças com cardiopatia congênita,<sup>333</sup> aplicado por meio de entrevista com os pais e ou responsáveis e, as crianças com capacidade cognitiva e adolescentes (Anexo B). Após avaliação do questionário, os participantes foram classificados em ativos e (escore de 1 a 3) insuficientemente ativos (escore de 4 a 5).<sup>322</sup> Para fins de análise foram classificados em ativos e inativos.

- **Tempo de tela:** foi perguntado à criança e aos adolescentes e aos pais ou responsáveis, o número de horas de lazer utilizadas com televisão, jogos eletrônicos e/ou computador, por dia. Foi considerado excesso de lazer inativo, quando maior de 2 horas de lazer inativo/dia.<sup>334</sup> As perguntas foram: “Você (ele/ela) passa quanto tempo brincando no computador ou *video game*?” “Brincando no celular?” Ou “Assistindo TV por dia”.

- **Obesidade:** a presença de obesidade foi avaliada por meio do exame físico, análise da composição corporal e medidas antropométricas. A composição corporal e as medidas de peso (kg), estatura (cm), circunferências (cm), foram realizadas pela nutricionista pesquisadora, seguindo protocolos específicos para crianças e adolescentes,<sup>335</sup> no Laboratório de Antropometria da UFSC localizado no prédio do Centro de Ciências da Saúde da UFSC.

O peso corporal dos indivíduos foi obtido em balança digital calibrada (Marte® LC 200 pp, São Paulo, Brasil), com capacidade de 150 kg e sensibilidade de 100 g. Para aferição do peso corporal, os participantes foram orientados a vestir roupas leves, descalços, na posição ortostática, com o peso dividido em ambos os membros inferiores, braços soltos lateralmente ao corpo, ombros descontraídos e mantendo a cabeça no plano de Frankfurt (plano para a orientação cefálica, no qual o indivíduo permanece com o olhar no horizonte, uma linha imaginária passa na cabeça, tangendo a borda superior dos condutos auditivos externos e o ponto mais baixo na margem da órbita ocular).<sup>336</sup>

A estatura foi obtida em centímetros por meio de um estadiômetro (Alturaexata®, Belo Horizonte, Brasil), com precisão de um milímetro. Os participantes foram posicionados sobre a base do estadiômetro, descalço, ereto, com o peso do corpo distribuído igualmente sobre ambos os pés, com calcanhares, nádegas e cabeça em contato com o estadiômetro, cabeça no plano de Frankfurt, braços soltos lateralmente ao corpo e ombros descontraídos. Também foi solicitado para o participante respirar fundo para promover descompressão da coluna vertebral.<sup>326</sup> Para classificação e diagnóstico do estado nutricional foram aplicados os índices antropométricos, Estatura/Idade (E/I) e IMC/Idade (IMC/I). Foram utilizados os valores de referência de escore-z para crianças e adolescentes de acordo com a idade e sexo propostos pela *World Health Organization*,<sup>336-337</sup> com o auxílio do programa *WHO AnthroPlus 1.0.3*® (Geneva, Switzerland).

A circunferência do braço e da cintura foram aferidas utilizando uma fita inelástica (TBW®, São Paulo, Brasil) com escala de 1 mm,

sem comprimir os tecidos moles. A circunferência do braço foi aferida no ponto médio entre o olecrano e o acrômio. Para localizar o ponto médio o indivíduo foi orientado a posicionar o braço no ângulo de 90°, em seguida, a ficar com os braços relaxados, ao lado do tronco e com as palmas das mãos direcionadas às coxas para aferição da medida.<sup>338</sup>

A medida de circunferência da cintura foi realizada com o participante na posição ortostática, sobre a crista ilíaca, depois de uma expiração normal.<sup>339</sup> Foi classificada utilizando os pontos de corte proposto por Fernández et al., que varia de acordo com a idade, sexo e etnia, permitindo identificar obesidade central e risco de doenças cardiometabólicas em crianças e adolescentes.<sup>339</sup> O percentil da circunferência da cintura graduado foi obtido com auxílio de *software* online disponível em [http://apps.cpeg-gcep.net/WCz\\_cpeg/](http://apps.cpeg-gcep.net/WCz_cpeg/).<sup>340</sup> Os participantes foram divididos em 2 grupos de acordo com percentil: (1) ausência de obesidade central ( $\geq$ percentil 75° ) (2) presença de obesidade central ( $<$ percentil 75°).<sup>339</sup>

A composição corporal foi verificada por meio das quatro dobras cutâneas, bicipital (DCB), tricipital (DCT), subescapular (DCSE) e supra-ilíaca (DCSI), seguindo protocolo específico que indicam os locais de aferição das dobras.<sup>329</sup>

Todas as dobras cutâneas foram aferidas utilizando adipômetro (Lange, Beta Technology Corporated® Santa Cruz, CA, USA), com aproximação de 0,5 mm. As aferições foram realizadas do lado dominante, sendo feitas três aferições de cada dobra, adotando-se a média aritmética como resultado final. A aferição da DCT foi obtida no ponto médio do braço da parte posterior do braço entre o processo acromial da clavícula e o olécrano da ulna e a aferição da DCB foi realizada no ponto médio na face anterior do braço entre o processo acromial da clavícula e o processo do olecrano da ulna. A aferição da DCSE foi obtida 2cm abaixo do ângulo inferior da escápula, a uma inclinação de 45° em relação ao lado do corpo, e a aferição da DCSI foi obtida obliquamente em relação ao eixo longitudinal, na metade da distância entre o último arco costal e a crista ilíaca, sobre a linha axilar média.<sup>329</sup>

Para avaliação da composição corporal por meio das dobras cutâneas foi utilizado escore-z da somatória das dobras cutâneas tricipital e subescapular de acordo com a idade e sexo, classificando em excesso de adiposidade ( $>2$  escore-z) e baixa adiposidade ( $\leq 2$  escore-z).<sup>341</sup>

A composição corporal foi avaliada ainda por meio da pletismografia por deslocamento de ar (*Bod Pod Body Composition System*; COSMED® Concord, Califórnia, EUA). Utiliza a lei de

deslocamento de ar para determinar o volume corporal, posteriormente é possível calcular a densidade corporal (Densidade corporal=massa/volume) e a composição corporal por meio de fórmulas específicas).<sup>342-</sup>

<sup>343</sup> Antes de iniciar os exames, foi realizada a calibração recomendada pelo fabricante para garantir a eficácia e acurácia dos exames.<sup>335,344</sup>

Durante a realização do exame foi necessário utilizar roupa de banho (sunga/maiô), touca de natação e não utilizar objetos metálicos como brincos, anéis, correntes, piercing entre outros para evitar disparidades no volume aferido.<sup>345</sup>

Primeiramente, os dados do participante foram preenchidos no *software* (*Bod Pod Body Composition System*; COSMED® Inc. USA), depois foi realizada a calibração padrão do volume total do pletismógrafo para realização do exame, utilizando o acessório *Pediatric Option™*®, com assento ergonômico e cilindro de calibração com volume de 19.345 L para crianças menores de 6 anos e 12 kg e as demais crianças e adolescentes com o cilindro padrão com volume 50.255 L. Em seguida, o participante foi orientado a subir na balança do pletismógrafo, evitando se movimentar em cima da balança para que não ocorresse erro na medição. Após a aferição do peso, o processo de calibração é finalizado e inicia-se o exame.<sup>334</sup> A Criança ou adolescente eram orientados a entrar no equipamento e manter a postura relaxada, respiração normal e evitar movimentos durante o exame. Também foi explicado que seriam feitas duas medidas e que a duração do exame seria de aproximadamente 50 segundos.<sup>346</sup>

O volume de gás torácico foi predito por meio de equações do *software* baseadas no sexo e idade<sup>(342)</sup> e, a partir do volume corporal e massa corporal aferidos, foi obtido a densidade corporal, em seguida o *software* determina o percentual de gordura corporal (%) utilizando a equação de Lohman (1989) para crianças e adolescentes.<sup>338</sup>

Não existe uma classificação do percentual de gordura corporal para crianças e adolescentes avaliada por pletismografia por deslocamento de ar. O percentual de gordura no último quartil foi previamente utilizado como critério para identificar obesidade em crianças e adolescentes.<sup>347</sup> Assim, os participantes foram divididos em 2 grupos de acordo com o quartil do percentual de gordura corporal: (1) ausência de obesidade (<percentil 75<sup>o</sup>) e (2) presença de obesidade (≥percentil 75<sup>o</sup>).

- **Hábitos alimentares** : Foram avaliados por meio da obtenção dos dados do consumo alimentar habitual; utilizando o recordatório 24 horas<sup>(348)</sup>, baseado na obtenção de informações verbais sobre o consumo alimentar das últimas 24 horas anteriores ou dia anterior sobre

os alimentos e bebidas consumidos, quantidades, porções em medidas caseiras, modo de preparo e ingredientes utilizados.<sup>349</sup>

Foi aplicado com os pais e ou responsáveis e, com a participação das crianças com capacidade cognitiva e com os adolescentes,<sup>350</sup> em três dias não consecutivos, sendo dois dias de semana (segunda à sexta) e um dia de fim de semana (sábado ou domingo). Esta opção foi realizada na tentativa de evitar apenas relato de dias típicos. O primeiro recordatório 24 horas foi aplicado no momento da coleta de dados e os subsequentes em semanas seguintes à coleta de dados por telefone, em um intervalo máximo entre o primeiro e o terceiro recordatórios de cinco meses. Para as crianças ou adolescentes que apresentaram doenças agudas nos 15 dias, que antecediam a aplicação do recordatório 24 horas, o mesmo foi adiado até a recuperação do estado de saúde.

Com finalidade de auxiliar na maior precisão das informações foi utilizando registro fotográfico para inquéritos dietéticos, contendo ilustrações de porções de alimentos em diferentes tamanhos, como recurso de auxílio visual na determinação do tamanho de porções.<sup>351</sup> Além disso, para reduzir possível viés da coleta de dados sobre consumo alimentar, foi utilizado a técnica *Multiple Pass Method* que consiste em estimular o entrevistado a recordar detalhadamente os alimentos e bebidas consumidos nas últimas 24 horas ou dia anterior em cinco passos: listagem rápida dos alimentos, listagem de alimentos comumente esquecidos, definição do horário e refeição, ciclo de detalhamento e revisão e revisão final descritos no Anexo B.<sup>352-353</sup>

Os recordatórios 24 horas foram aplicados no papel e em seguida, os dados em medidas caseiras dos alimentos foram convertidos em gramas ou mililitros, com auxílio da tabela de medidas caseiras.<sup>354</sup> Em seguida, foi estimado o consumo de energia e nutrientes pelo *software NDSR Nutrition Data System for Research® version grad pack 2011* (NCC Food and Nutrient Database, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA), que tem como principal base de dados da composição dos alimentos, a tabela norte-americana do *United States Department of Agriculture (USDA)*.<sup>355</sup>

O conteúdo de açúcares de adição foi calculado pelo açúcar adicionado a preparações ou alimentos processados, subtraindo a lactose dos açúcares totais e frutose das frutas. Os ingredientes considerados como adição de açúcar no *software* incluem açúcar branco (sacarose), açúcar mascavo, mel, melaço, xarope de panqueca, xaropes de milho, frutose, açúcar invertido, xarope invertido, extrato de malte, xarope de malte, frutose, glicose (dextrose), galactose e lactose.<sup>356</sup>

Em razão de ser um *software* norte-americano foi verificado a

adequação dos valores nutricionais dos alimentos presentes no *software* com a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos.<sup>356</sup> Os alimentos com concordância entre 80 a 120% para energia, carboidrato, proteína e gordura foram utilizados na tabulação dos dados, bem como incluídos preparações e alimentos típicos do Brasil no banco de dados do *software* NDSR, utilizando a proposta de Fisberg e Villar para a padronização das receitas e quantificação dos alimentos.<sup>356-357</sup>

Foi realizado ajuste da variabilidade inter e intra-pessoal dos nutrientes a partir da estimativa da distribuição do consumo habitual pelo método proposto pela *National Cancer Institute* para reduzir a probabilidade de vieses das informações (dia da semana de consumo, sexo, idade, escolaridade, índice de massa corporal/idade e renda familiar),<sup>358</sup> bem como o consumo alimentar foi ajustado pelo valor energético total pelo método dos resíduos proposto por Willet e Stampfer.<sup>359</sup> Além disso, após digitação das informações coletadas, foi realizada análise de consistência dos dados dietéticos verificando possíveis erros de digitação e *outliers* de energia, gramas e outros itens, afim de evitar a sub ou superestimação.<sup>349</sup> O critério para análise sub e superestimação foram valores inferiores ao primeiro quartil menos 1,5 vezes o intervalo interquartil e os valores superiores ao terceiro quartil mais 1,5 vezes o intervalo interquartil da ingestão de energia e demais nutrientes. Aqueles que não foram enquadrados neste padrão alimentar ou não justificados pelo dia da semana de aplicação do recordatório foram considerados *outliers*.<sup>360</sup>

As seguintes variáveis do consumo alimentar foram consideradas: consumo médio de energia em quilocalorias por dia, carboidratos, gordura totais, gordura saturadas, gorduras monoinsaturadas, gorduras poliinsaturadas, gordura trans em percentual de contribuição calórica, proteínas em gramas por quilograma por dia, sódio e colesterol em miligramas por dia e fibra e açúcar de adição em gramas por dia.

A categorização foi realizada dicotomizando o consumo alimentar em dois grupos de acordo com o quartil: (1) consumo no quartil mais elevado ( $\geq$ percentil 75<sup>o</sup>) de energia, carboidratos, proteínas, gordura totais, gordura saturadas, gorduras monoinsaturadas, gorduras poliinsaturadas, gordura trans, colesterol, sódio e açúcar de adição e consumo no quartil mais baixo de fibras ( $\leq$  percentil 25<sup>o</sup>) e (2) consumo nos quartis inferiores ( $<$ percentil 75<sup>o</sup>) de energia, carboidratos, proteínas, gordura totais, gordura saturadas, gorduras monoinsaturadas, gorduras poliinsaturadas, gordura trans, colesterol, sódio e açúcar de adição e consumo nos quartis superiores ( $>$ percentil 25<sup>o</sup>) de fibra.

- **Tabagismo:** A presença ou não de tabagismo e fumo passivo

foram perguntados diretamente à criança e/ou adolescente e também ao seu responsável presente na entrevista, por meio do formulário por escrito: “Você fuma ou já fumou?” (foram consideradas as respostas sim ou não), “Alguém fuma em casa?” “Quem?” (pai, mãe, irmãos, outros).

**-Hipertensão arterial sistêmica (HAS):** A presença de HAS foi investigada após avaliação da pressão arterial (PA), que foi aferida com esfigmomanômetro de mercúrio com a criança sentada, com o braço direito posicionado à altura do coração. Foram utilizados manguitos de tamanhos apropriados à circunferência do braço da criança. A circunferência do braço, por sua vez, foi medida no ponto médio entre o acrômio e olecrano para escolha do manguito adequado, devendo cobrir 2/3 do comprimento do braço. Foi considerado a pressão sistólica na fase I de Korotkoff e a diastólica na fase V de Korotkoff. Foi utilizado manguito infantil Tycos® para braço com circunferência de 16 a 22 cm e manguito adulto Tycos® para braços com 23 a 33 cm. Foram obtidas três medidas da pressão arterial com intervalo de dois minutos entre elas. A pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica foram classificadas, como normais ( $\leq$ percentil 90°), limítrofes ( $>$ percentil 90° e  $<$ percentil 95°) ou elevadas ( $\geq$ percentil 95°), conforme preconizado pela VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial e *The fourth report on the diagnosis evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescent*, com auxílio do aplicativo EBMcal® (Solutions for Evidence-Based Medicine). Foi considerado hipertensão arterial quando os níveis pressóricos estivessem acima do ponto de corte nas três medidas.<sup>123,361</sup>

#### 6.4.1.3 Variáveis relacionadas com a cardiopatia

- **Tipo de cardiopatia:** Durante a entrevista foi perguntado ao responsável pela criança ou adolescente qual o diagnóstico, por meio da pergunta: “Você sabe qual o nome do problema do coração que seu filho (a) tinha?” Esta informação foi depois conferida no prontuário médico de cada participante. Após esta informação, as cardiopatias foram classificadas em: cianóticas e acianóticas.<sup>362</sup>

Para análise da VOP, as cardiopatias foram agrupadas em 5 categorias, de acordo com o tipo embriológico, sugerido na décima revisão da classificação internacional de doenças (CID10).<sup>363</sup> Grupo 1: Defeitos conotruncais (Tetralogia de Fallot, Transposição das grandes artérias, janela aortopulmonar, truncus arteriosus); Grupo 2: Defeitos do coxim endocárdico não conotruncais e doenças coração direito (Defeito

do septo atrioventricular, síndrome do coração esquerdo hipoplásico, outras formas de corações univentriculares, atresia pulmonar, atresia tricúspide, anomalia de Ebstein); Grupo 3: Coarctação da aorta; Grupo 4: CIV e CIA; Grupo 5: outros defeitos não classificados nos grupos acima.

- **Grau de complexidade cardiopatia:** Após ter estabelecido o diagnóstico de cada participante, todas as cardiopatias foram classificadas em três grupos, de acordo com o grau de severidade, em simples, moderadas e complexas de acordo com *Task Force 1: The Changing Profile of Congenital Heart Disease in Adult Life*.<sup>364</sup>

- **Presença de cianose:** Foi considerada cianose central, ao exame físico quando o examinador detectou a presença de cor azulada na pele e mucosas (observada na região subungueal e mucosa oral e peri-oral). Após análise, os pacientes foram divididos em dois grupos: se cianose presente ou ausente.<sup>365</sup>

- **Procedimento cardíaco:** esta informação foi obtida por meio da pergunta: “Qual tipo de procedimento seu filho (a) fez, cirurgia ou cateterismo? ”. As respostas foram conferidas com informações contidas nos prontuários de cada paciente. Os procedimentos foram categorizados de acordo com o tipo de procedimento: cirurgia, cateterismo cardíaco terapêutico ou ambos.

- **Cateterismo cardíaco:** foi categorizado em três grupos: cateterismo diagnóstico, cateterismo terapêutico e ambos. Foi perguntado: “Seu filho (a) fez cateterismo do coração? ” “Qual tipo, você sabe?”, “Quantas vezes?”. As respostas foram depois confirmadas com informações do prontuário de cada paciente.

- **Cirurgia cardíaca:** número de intervenções, foi perguntado aos responsáveis: “quantas vezes seu filho (a) foi operado/fez cateterismo? Onde foi a cirurgia/ cateterismo? A necessidade de extracorpórea e duração da extracorpórea, em minutos, foram verificadas nos prontuários de cada participante.

- **Tempo de pós-operatório:** Perguntado aos responsáveis: ”qual a idade do seu filho (a) quando realizou a cirurgia ou o cateterismo?” Considerou-se a resposta em anos desde a intervenção até a data da entrevista. A resposta foi depois confirmada com informações do prontuário médico de cada participante. Para fins de análise, para aqueles com vários procedimentos, utilizou-se o tempo da última intervenção.

- **Internações por infecções:** estas informações foram obtidas por meio do formulário, com a pergunta: “Seu filho (a) já foi hospitalizado (a) por infecção?” “Quantas vezes?” As informações foram confirmadas

com informações do prontuário médico. Foi utilizado para análise sim ou não, e o número de internações foi considerado o número respondido.

- **Uso de medicamentos:** Foi perguntado aos pais/ responsáveis: “Seu (sua) filho (a) usa medicação para o coração?” “Qual?” (Quais) as respostas foram confirmadas com informações do prontuário médico. As respostas foram categorizadas em sim e não. Em caso de resposta sim, foi questionado qual medicação utilizada, para posterior categorização, de acordo com o grupo farmacológico: diuréticos, vasodilatadores, inotrópicos, anticoagulantes, antiarrítmicos ou outros.

#### 6.4.1.4 Variáveis laboratoriais

A análise laboratorial foi realizada pelo “Laboratório de análises clínicas do Hospital Universitário Polidoro Ernani de São Thiago (HU-UFSC)”, localizado nas dependências do próprio hospital, e consistiu em análise de sangue venoso após 10 a 12 horas de jejum quando foram avaliados:

1) **Colesterol total, HDL-C, não-HDL-C e LDL-C e triglicerídeos**- As concentrações de colesterol total e triglicerídeos foram determinados pelo método enzimático (Dimension®; Siemens). Os níveis de HDL-C foram determinados usando método direto, in vitro.<sup>366</sup>

As concentrações de LDL-C foram calculados usando a fórmula de Friedewald,<sup>367</sup> quando os níveis de triglicérides eram inferiores a 400 mg/dL:

$$\text{LDL} = \text{CT} - [\text{HDL} + (\text{TG}/5)]$$

Onde:

CT: colesterol total

HDL-C: lipoproteína de alta densidade

LDL-C: lipoproteína de baixa densidade

TG: triglicérides

A fração não-HDL-C, foi calculada manualmente, pela fórmula:

$$\text{não-HDL-C} = \text{colesterol total (CT)} - \text{HDL-C}$$

Foram utilizados como critérios de normalidade para os lípidos e lipoproteínas aqueles definidos pelo Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents.<sup>368</sup>

**Tabela 1.** Valores de referência para lípides e lipoproteínas em crianças e adolescentes.

Parâmetro	Aceitável	Limítrofe	Alto (p95)	Baixo (p5)
CT (mg/dL)	<170	170-199	>200	
LDL-C (mg/dL)	<110	110-129	>130	
n-HDL- C(mg/dL)	<120	120-144	>145	
TG (mg/dL)-0 - 9 a	<75	75-99	>100	
TG (mg/dL) -10- 19a	<90	90-129	>130	
HDL-C (mg/dL)	>45	30-45		< 40

**Legenda:** CT colesterol total, LDL-C lipoproteína de baixa densidade, n-HDL-C não HDL colesterol, HDL-C lipoproteína de alta densidade, TG triglicerídeos.

**Fonte:** Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents;2011 e Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular; 2013.

2) **Glicemia de jejum:** As concentrações de glicose, foram determinadas utilizando-se o método enzimático colorimétrico.<sup>369</sup> Os resultados foram classificados de acordo com a “*American Diabetes Association*”, em normais (< 100 mg/dL), limítrofes ou pré-diabetes (>100 e <125 mg/dL) e aumentados ou diabetes (>126 mg/dL).<sup>370</sup>

3) **Proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR):** As concentrações da PCR de alta sensibilidade foram determinadas utilizando imunonefelometria, no aparelho BN2 - SIEMENS® pelo método de alta sensibilidade.<sup>371</sup> Os resultados foram classificados em baixo risco cardiovascular (< 1mg/L), risco moderado (1 a 3 mg/L) e alto risco ( $\geq 3$ mg/L).<sup>368</sup>

#### 6.4.1.5 Variáveis relacionadas com diagnóstico de aterosclerose subclínica

1) **Espessura médio intimal (EMIC):** foi avaliada por meio do ultrassom de carótidas, realizado em aparelho de ultrassom Toshiba, modelo Viamo®, Japão, com transdutor linear de 7,5 MHz, e profundidade de 4 cm, previamente calibrado antes do início do estudo.

Os exames foram realizados em ambiente adequado, com luz semiapagada e temperatura agradável, com a criança/ adolescente em decúbito dorsal, com a cabeça levemente elevada e voltada para o lado oposto ao examinado. Após adquirir a imagem perfeitamente horizontal da artéria carótida direita por meio do modo bidimensional, foram capturadas 6 imagens em diástole arterial, as quais foram salvas e

transferidas para um *software* específico para posterior medida da EMÍc. Todos os exames foram realizados por uma médica cardiologista pediátrica com habilitação para realização dos mesmos, de acordo com as recomendações do *The recommendations of the Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force*.<sup>280</sup>

A medida da EMÍc foi realizada por outro avaliador, previamente treinado e calibrado, por meio de leitura digital de 100 pontos da parede posterior da carótida comum, tomando como ponto médio 10 mm da bifurcação da carótida comum. A medida da EMÍc foi realizada nas 3 melhores imagens, por meio do software de detecção dos bordos arteriais, semi automatizado (M' Ath®, Metris SRL, Argenteuil, France), com leitura digital de 100 pontos, avaliando os valores máximos e médios da EMÍc, em milímetros (mm).<sup>264,286,372</sup> Foi sorteado 10% dos pacientes e uma segunda medida foi realizada por um outro avaliador independente e sob cegamento, por meio de leitura direta, utilizando mesmo *software* de leitura digital. Não houve diferença entre a primeira e segunda leituras. Índice de Kappa=1.

A EMÍc foi classificada em normal (< percentil 97<sup>o</sup> para idade e sexo) ou aumentada (≥ percentil 97<sup>o</sup> para idade e sexo) de acordo com valores de referência para idade e sexo, de acordo com artigo onde há indexação na faixa etária estudada.<sup>264</sup> Apesar das recomendações dos artigos, que sugerem a utilização do ponto de corte, o percentil 75<sup>o</sup> para crianças saudáveis, devido grande número de participantes com valores de EMÍc acima deste percentil, optou-se por utilizar o percentil 97<sup>o</sup> como ponto de corte, a fim de aumentar a especificidade do diagnóstico.

**2) Determinação da Velocidade de onda de pulso (VOP):** A VOP foi determinada em metros por segundo (m/s) por meio de um *software* específico (*Complior®*, *Artech Medicale*, *France*) que verifica a adequação das ondas de pulso e, em caso positivo, calcula a VOP pela razão entre a distância fúrcula-femoral e a defasagem temporal entre os dois pulsos. A VOP é determinada a partir da média feita automaticamente em 12 batimentos cardíacos em frequência cardíaca regular.<sup>274,373</sup> Antes do início do exame, os participantes e seus responsáveis foram orientados sobre as etapas e duração do mesmo (cerca de 15 a 20 minutos), da necessidade de permanecer deitado e sem se mover por este período e ainda da natureza indolor do exame. Para a obtenção da VOP a criança/adolescente permanecia em repouso, em posição supina por cinco minutos e com vestimenta adequada que permitia o fácil acesso aos pulsos femoral e carotídeo direitos.

Inicialmente, foi verificada a distância entre a fúrcula esternal e o pulso femoral por meio de uma fita métrica de 1 metro, com marcação em centímetros (cm) e a pressão arterial aferida. Além da medida da distância entre a fúrcula esternal e o pulso femoral, da pressão arterial, eram alimentados no *software*, a idade do paciente em anos completos, peso (gramas) e estatura (cm), já verificados anteriormente. Após preenchidos os dados no sistema, sensores eram posicionados sobre os pulsos femoral e carotídeo direitos, e para então iniciar a captura simultânea das ondas de pulso nas artérias carótida direita e femoral direitas.<sup>264,267,366</sup> Foi realizada uma captura para cada participante, exceto para aqueles que apresentaram valores muito inconsistentes, quando uma segunda captura se fez necessária.

Após a adequada captura, a VOP foi classificada em normal ( $<$  percentil 97<sup>o</sup> para idade e sexo) ou aumentada ( $\geq$  percentil 97<sup>o</sup> para idade e sexo) de acordo com valores de referência para idade e sexo, de acordo artigos onde há indexação na faixa etária estudada.<sup>264</sup> Apesar das recomendações de artigos já publicados, da utilização do percentil 75<sup>o</sup> como ponto de corte para crianças previamente híginas, devido grande número de participantes com valores de VOP acima deste percentil, também optou-se por utilizar o percentil 97<sup>o</sup> como ponto de corte, a fim de aumentar a especificidade dos testes realizados.

As variáveis independentes e dependentes usadas na regressão logística estão demonstradas nos Quadros 4 a 8.

#### Quadro 4. Variáveis relacionadas com diagnóstico de aterosclerose subclínica

Variável	Classificação	Categorização
EMlc	Catagórica dicotômica nominal	EMlc normal $<$ percentil 97 <sup>o1</sup> EMlc elevada $\geq$ percentil 97 <sup>o</sup>
VOP	Catagórica dicotômica nominal	VOP normal $<$ percentil 97 <sup>o1</sup> VOP elevada $\geq$ percentil 97 <sup>o</sup>

**Legenda:** 1: categoria de referência para análise inferencial

**Quadro 5.** Descrição das variáveis demográficas e fatores de risco cardiovasculares

Variável	Classificação	Categorização
Idade	Numérica discreta	Pré-escolar (5 a 7 anos) <sup>1</sup> Escolar (8 a 10 anos) Adolescente (11 a 18 anos) ou Para os artigos 2 e 3: 5 a 12 anos <sup>1</sup> ≥13 anos; para os artigos 2 e 3
Sexo	Dicotômica nominal	Masculino Feminino <sup>1</sup>
Etnia	Catégorica politômica nominal	Branca Não-branca (negro, amarelo, indígena) <sup>1</sup>
Classe econômica Renda <i>per capita</i>	Catégorica dicotômica Ordinal	Renda ≤ 1 salário mínimo/família Renda > 1 salário mínimo/família <sup>1</sup>
Escolaridade das mães	Catégorica politômica Nominal	≤10 anos > 10 anos <sup>1</sup>
História familiar	Catégorica dicotômica nominal	Positiva Negativa <sup>1</sup>
Peso ao nascer (g)	Numérica contínua	PIG: Pequeno para a idade gestacional, AIG: Adequado para a idade gestacional <sup>1</sup> GIG: Grande para a idade gestacional. Para os artigos 2 e 3: PIG: Pequeno para a idade gestacional, Ou AIG: Adequado para a idade gestacional e GIG: Grande para a idade gestacional <sup>1</sup>
Atividade física	Catégorica dicotômica nominal	Ativo <sup>1</sup> Insuficientemente ativo
Tempo de tela	Catégorica dicotômica nominal	≤2 horas <sup>1</sup> >2horas
Tabagismo passivo	Catégorica dicotômica nominal	Sim Não <sup>1</sup>

**Legenda:** 1- categoria de referência para análise inferencial

**Quadro 6.** Descrição das variáveis relacionadas com a cardiopatia congênita

<b>Variável</b>	<b>Classificação</b>	<b>Categorização</b>
Tipo de cardiopatia	Catagórica dicotômica nominal	Cianóticas <sup>1</sup> Acianóticas
Procedimento cardíaco	Catagórica dicotômica nominal	Cateterismo terapêutico <sup>1</sup> Cirurgia
Número de cirurgias	Catagórica dicotômica ordinal	1 cirurgia <sup>1</sup> 2 ou mais cirurgia
Tipo de cirurgia	Catagórica dicotômica ordinal	Com extracorpórea, Sem extracorpórea <sup>1</sup>
Tempo de pós-operatório	Numérica discreta	≤ 1 ano >1 ano
Internação por Infecção de repetição	Catagórica dicotômica nominal	Sim Não <sup>1</sup>
Número de internações por infecção	Catagórica dicotômica ordinal	≤ 3 internações <sup>1</sup> >3 internações
Uso de medicamentos	Catagórica dicotômica nominal	Sim Não <sup>1</sup>

**Legenda:** 1: categoria de referência para análise inferencial

**Quadro 7.** Variáveis relacionadas ao consumo alimentar, medidas antropométricas e composição corporal

<b>Variável</b>	<b>Classificação</b>	<b>Categorização</b>
Calorias	Catagórica dicotômica ordinal	Quartil superior Outros quartis <sup>1</sup>
Carboidrato	Catagórica dicotômica ordinal	Quartil superior Outros quartis <sup>1</sup>
Proteína	Catagórica dicotômica ordinal	Quartil superior Outros quartis <sup>1</sup>
Gorduras totais	Catagórica dicotômica ordinal	Quartil superior Outros quartis <sup>1</sup>
Gordura saturada	Catagórica dicotômica ordinal	Quartil superior Outros quartis <sup>1</sup>
Gordura monossaturada	Catagórica dicotômica ordinal	Quartil superior Outros quartis <sup>1</sup>
Gordura poliinsaturada	Catagórica dicotômica ordinal	Quartil superior Outros quartis <sup>1</sup>
Gordura trans	Catagórica dicotômica ordinal	Quartil superior Outros quartis <sup>1</sup>
Colesterol	Catagórica dicotômica ordinal	Quartil superior Outros quartis <sup>1</sup>
Sódio	Catagórica dicotômica ordinal	Quartil superior Outros quartis <sup>1</sup>
Potássio	Catagórica dicotômica ordinal	Quartil superior Outros quartis <sup>1</sup>
<b>Continua...</b>		

Variável	Classificação	Categorização
<b>Conclusão</b>		
Fibra	Categórica dicotômica ordinal	Quartil inferior Outros quartis <sup>1</sup>
Açúcar de adição	Categórica dicotômica ordinal	Quartil superior Outros quartis <sup>1</sup>
IMC/Idade (IMC/I)	Categórica dicotômica ordinal	Adequado : $\leq$ escore 1 <sup>1</sup> Sobrepeso e obesidade: $>$ escore 1
Circunferência da cintura	Categórica dicotômica ordinal	Excesso de adiposidade abdominal: $\geq$ percentil 75 <sup>o</sup> Sem excesso de adiposidade abdominal: $<$ percentil 75 <sup>o1</sup>
Gordura corporal (pletismografia)	Categórica dicotômica ordinal	Excesso de adiposidade: $\geq$ último quartil Sem excesso de adiposidade: $<$ último quartil <sup>1</sup>

**Legenda:** 1: categoria de referência para análise inferencial

#### **Quadro 8.** Descrição das variáveis laboratoriais

Variável	Classificação	Categorização
Colesterol total	Categórica politômica ordinal	Aceitável $\leq$ 170 mg/dL <sup>1</sup> Limítrofe 171-199 mg/dL Elevado $>$ 200mg/dL
Colesterol HDL	Categórica politômica ordinal	Aceitável $>$ 45 mg/dL <sup>1</sup> Limítrofe 40- 45 mg/dL Baixo $<$ 40 mg/dL
Colesterol LDL	Categórica politômica ordinal	Aceitável $<$ 110 mg/dL <sup>1</sup> Limítrofe 110-129 mg/dL Elevado $>$ 130mg/dL
Colesterol não- HDL	Categórica politômica ordinal	Aceitável $<$ 123 mg/dL <sup>1</sup> Limítrofe 120-144 mg/dL Elevado $>$ 145mg/dL.
Triglicerídeos ( $<$ 9 anos)	Categórica politômica ordinal	Aceitável $<$ 90 mg/dL <sup>1</sup> Limítrofe 91-129 mg/dL Elevado $>$ 100mg/dL
Triglicerídeos (9 -19 anos)	Categórica politômica ordinal	Aceitável $<$ 75 mg/dL <sup>1</sup> Limítrofe 76-99 mg/dL; Elevado $>$ 130mg/dL.
PCR us	Categórica politômica ordinal	Baixo risco: $<$ 1 mg/dL <sup>1</sup> ; Moderado risco: 1 a 3 mg/dL; Alto risco: $>$ 3 mg/dL.

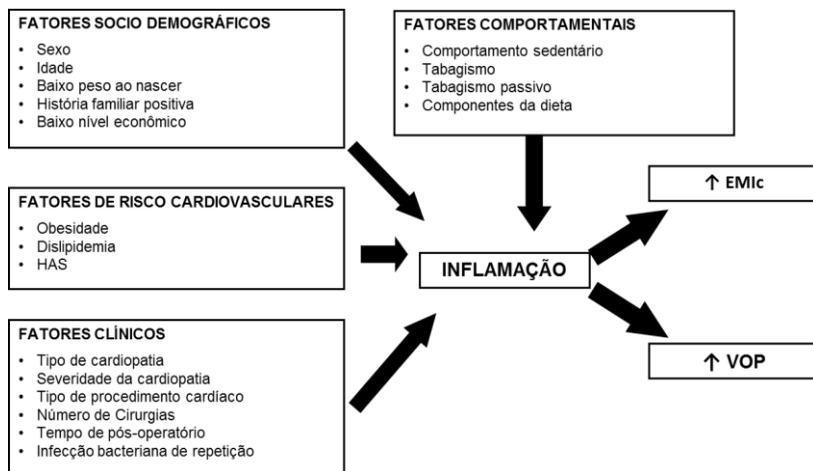
**Legenda:** 1: categoria de referência para análise inferencial

## 6.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram inicialmente tabulados no Excel® e as análises estatísticas realizadas com auxílio do Statistic Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows, versão 23.0 (SPSS Inc., 2015, Chicago, IL, USA). As análises ocorreram por meio de estatística descritiva, com médias, desvio padrão, frequências relativas e absolutas. A distribuição das variáveis dependentes e independentes foi verificada por meio do Teste de Kolmogorov-Smirnov.

As variáveis contínuas paramétricas foram expressas em médias e intervalo de confiança (IC). As contínuas não paramétricas, por meio de medianas e intervalo de referência (P5 e P95). Para comparação das variáveis categóricas foi utilizado o Teste do Qui-quadrado. As variáveis do consumo alimentar foram ajustadas pela variabilidade intra e interpessoal, método dos resíduos e analisadas por meio de regressão logística, categorizadas em quartil.

**Figura 4** - Modelo teórico conceitual para análise dos dados



A regressão logística univariada e múltipla foi utilizada como método de seleção das variáveis que compuseram o modelo final e para testar a associação dos parâmetros clínicos, nutricionais e comportamentais com a inflamação, a EMic e a VOP, baseada no modelo teórico construído a partir de dados da literatura sobre o assunto e demonstrado na Figura 4. Além disso, verificou-se a razão de chances (RC), e intervalo de confiança de 95% (IC<sub>95%</sub>). Análise de covariância

(ANCOVA) foi realizada para verificar a significância estatística da VOP dentre os grupos de cardiopatia congênita.

A qualidade de ajuste do modelo foi testada pelo índice de qualidade de *Hosmer-Lemeshow* para avaliação da robustez do modelo. Para todas as análises, foi considerado nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

## 6.6 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto intitulado "Perfil de risco para aterosclerose em portadores de cardiopatia congênita" foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Infantil Joana de Gusmão e do Hospital Universitário com número de Parecer 1.672.255/2016 e número na Plataforma Brasil 56560616.000.5361 e com emenda do projeto aprovada com número de Parecer 1.877.783/2016 (Anexo D), respeitados assim, os critérios éticos contidos na Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Os pais ou responsáveis legais pelas crianças e adolescentes, bem como os adolescentes, receberam informações sobre o estudo oralmente antes do início da entrevista e por escrito. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice C), e o Termo de Assentimento (TALE) (Apêndice B) – para os maiores de 8 anos de idade, concordando com a participação no estudo.

Foram respeitados os sigilos éticos e de privacidade. A pesquisa não afetou o tratamento desses pacientes, que já são assistidos pelo serviço. Os dados coletados foram arquivados em local seguro, onde permanecerão pelo período de cinco anos e posteriormente incinerados.

Um informativo visando ressaltar hábitos de vida saudáveis, orientando sobre alimentação e atividade física recomendados para cada etapa da infância e vida adulta, está sendo elaborado para envio aos participantes.



## 7 RESULTADOS

Os resultados estão apresentados no formato de três artigos científicos, os quais foram escritos de forma a responder aos objetivos propostos no estudo.

**Objetivo 1:** determinar características das variáveis sócio demográficas, hábitos de vida, prevalência de fatores de risco para aterosclerose e marcadores humorais relacionados à aterosclerose em portadores de cardiopatia congênita e sua relação com o estado inflamatório

**Artigo 1:** Fatores de risco para aterosclerose e inflamação em crianças portadoras de cardiopatia congênita; submetido no *Journal of Paediatrics and Child Health*, em dezembro de 2017.

**Objetivo 2:** testar a associação entre EMIC e variáveis sócio demográficas, hábitos de vida, prevalência de fatores de risco para aterosclerose ou marcadores humorais.

**Artigo 2:** Aterosclerose subclínica em crianças e adolescentes com cardiopatia congênita. Submetido no periódico *Atherosclerosis*, em junho de 2018.

**Objetivo 3:** testar a associação entre VOP e variáveis sócio demográficas, hábitos de vida, prevalência de fatores de risco para aterosclerose e marcadores humorais.

**Artigo 3:** Rigidez arterial em crianças e adolescentes portadores de cardiopatia congênita. Ainda não submetido.

### 7.1 ARTIGO 1: RISK FACTORS FOR ATHEROSCLEROSIS AND INFLAMMATION IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE

#### **Risk factors for atherosclerosis and inflammation in children with congenital heart disease**

**ABSTRACT: Objective:** To describe the presence of cardiovascular risk factors, and clinical factors in children and adolescents with congenital heart disease (CHD), and to investigate associations among these

determinants and high sensitive C-reactive protein (hs-CPR). **Methods:** A cross-sectional study with CHD, between 5 and 18 years of age, who attended regional outpatient clinics in pediatric cardiology. Socioeconomic status, clinical data, anthropometric data, blood pressure, physical activity, glycidic and lipid profile, and hs-CPR level were collected. Descriptive analysis and associations among these factors and the hs-CPR level was evaluated using the chi-square test or Fischer's exact test. To determinate the model that best explained the endpoint, multivariate logistic regression was used, using step-by-step, forward, likelihood and non-dependent method. **Results:** A total of 232 children and adolescents were included; most of whom were girls (53%), white (87.1%), and 11–18 years of age (52.2%). Regarding the prevalence of cardiovascular risk factors, 24% were overweight, 20% had abdominal obesity, 95% were insufficiently active, and 53% had sedentary behaviour. Greater than 60% of the participants had some degree of subclinical inflammation (altered hs-CPR level). A multivariate analysis revealed that overweight (OR = 8.45;95%CI = 2.01–35.45) and cyanotic CHD (OR = 0.42; 95%CI = 0.18–0.95) were associated with an elevated hs-CPR level. **Conclusion:** In this sample, most children and adolescents with CHD had a sub-clinical inflammatory process, which was possibly related to cardiovascular risk factors and clinical determinants of heart disease simultaneously; this condition can further accelerate the progression of atherosclerosis, beginning since childhood.

**Key Words:** child, adolescent, atherosclerosis, risk factors, inflammation, congenital heart disease.

## INTRODUCTION

Currently there is a consensus that atherosclerosis begins in childhood [1] and the presence and intensity of cardiovascular risk factors since this age are related to the occurrence of ischemic heart disease in adulthood. [2] The presence of cardiovascular risk factors in children and adolescents, already established in adults, include obesity (mainly in the abdominal obesity), sedentary lifestyle, smoking, dyslipidaemia, and diabetes. These factors are directly related to quality of life and life expectancy. [3]

CHD is the most common congenital defect present at birth. [4] The prevalence of congenital heart disease in the world population is 1 in 100 live births. [5] Due to the advances in the treatment of congenital heart diseases, it is estimated that the survival of these diseases has improved by ~5% each year, thus increasing the exposure of these

individuals to the risk factors for atherosclerosis. [5-7]

In recent decades, it has been noted that in addition to the clinical manifestations associated with CHD, children and adolescents with this disease have a high frequency of risk factors for atherosclerosis and cardiovascular diseases (specially overweight), which likely reflect excessive family care and clinical management, as follows: parental difficulty in exercising authority; excessive restrictions on physical activities; inadequate eating habits (due to pre-operative concerns about weight gain gaining weight). [8,9]

These factors, already known to be determinants of cardiovascular health, may be particularly important for children and adolescents with CHD. [1,10] In addition, inflammation is known to be involved in mediating cardiovascular risk factors. [11] In patients with congenital heart disease, in addition to the presence of these cardiovascular risk factors, which are traditionally related to atherosclerosis, there are processes associated with the clinical condition that are also strongly associated with inflammation, such as infectious diseases [12] and therapeutic interventions, that are not limited to the physical and emotional stress inherent to the heart disease itself. [13,14]

The aim of the current study was as follows: 1) Describe the presence of risk factors for atherosclerosis, including overweight, arterial hypertension, dyslipidaemia, diabetes mellitus, sub-clinical inflammation, behavioural factors (physical activity, sedentary behaviour, and smoking), and clinical aspects in children and adolescents with CHD in the late post-operative period (>6 months post-operative); and 2) Test the determinants (cardiovascular, behavioural, and clinical risk factors) associated with sub-clinical inflammation (ultra-sensitive C-reactive protein [hs-CPR] >3 mg / L).

## **METHODS**

This was a cross-sectional study involving children and adolescents with CHD treated in the Pediatric Cardiology Outpatient Clinic of two regional reference hospitals in southern Brazil between January and June 2017.

### **Study subjects**

Children and adolescents with corrected congenital heart disease (complete or partial) within the late post-operative period, aged 5 to 18 years, were eligible for the study. Exclusion criteria: were with clinical

conditions that impeded anthropometric evaluation, with genetic syndromes or with chronic or acute inflammatory diseases in the 15 days before the evaluation.

Children who attended routine visits between August and December 2016 were systematically recruited. The study was explained to the children, and their caregivers. Those who agreed to participate in the survey were later scheduled by telephone to attend data collection at a predetermined day and time. Thus, the interview, physical examination, and laboratory tests were completed on 1 day.

All participants were interviewed and examined in the cardiology outpatient clinics of one of the referral hospitals. Data collection was performed by a pediatric cardiologist, a nutritionist, a Physical Educator professional, and a medical student. A structured questionnaire was developed and the procedures collection were previously standardized and calibrated.

### **Study variables**

The sociodemographic variables were as follows: age (full years); gender (male or female); Ethnicity (white, black, yellow, or indigenous); per capita income (Brazilian minimum income in February 2017 / number of household residents); and mother's education (full study years).

History of cardiovascular disease in first- and second-degree relatives (yes or no) was considered a cardiovascular risk factor for the participants. Blood samples were collected by peripheral venous puncture (10 mL) after 12 hours of fasting and the serum was analysed. Total cholesterol (TC), high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), triglycerides, and glycaemia were evaluated. The total cholesterol and triglycerides concentrations were determined with the enzymatic method (Dimension®; Siemens). (15) HDLC levels were determined using a direct in vitro method. LDL-C levels were calculated with the Friedewald formula, as the triglyceride concentrations were all <400 mg/dL. (16) The non-HDLC fraction was calculated by the difference between TC and HDL-C values. The reference values used were extracted from the Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents for lipids. (3) Fasting glycaemia was determined by means of the colorimetric enzymatic. [15] Values were classified according to the American Diabetes Association. [17] hs-CPR was determined with the immunonephelometry method, [15] and classified as high cardiovascular risk when the concentration was >3

mg/L. [3].

Blood pressure was measured according to specific standardization. In cases in which the blood pressure levels were >95th percentile for gender, age, and height, two other measurements were performed in different occasions. Systolic and diastolic blood pressure were classified as normal ( $\leq$  90th percentile), borderline (>90th percentile and <95th percentile), or elevated ( $\geq$ 95th percentile). [18] The anthropometric evaluation was performed using measures of weight (kg), height (cm), and waist circumference (cm), following standard procedures. [19-21] The classification and diagnosis of nutritional status was according to the Body Mass Index / Age (BMI/A) anthropometric parameter using the z-score reference values for children and adolescents [19] with the WHO AnthroPlus 1.0.3® (Geneva, Switzerland). [20] BMI / A was classified as normal weight (z score  $\leq$ +1), overweight (z score >+1 and <+2), and obese (z score  $\geq$ +2). [19] Waist circumference was classified as obese and the risk of cardiovascular disease when >75th percentile. [21] The caregiver was asked for the birth weight during the interview, which was subsequently confirmed in the medical record of each participant, and classified according to Fenton et al. [22]

Among the characteristics of heart disease, the diagnosis, type of cardiac procedure, number of procedures, type of cardiac surgeries, and extracorporeal or non-extracorporeal surgery were evaluated and obtained from medical records. Information regarding the diagnosis and treatment of heart diseases was completed and confirmed in the medical records of each of the participants.

Physical activity levels were estimated from the Physical Activity Questionnaire for Older Children (PAQ-C), [23] validated for Brazilian children and adolescents. [24] Subsequently, the PAQ-C score was classified as insufficiently active (1–3) and active ( $\geq$  3). Sedentary behaviour was assessed by asking "How many hours a day do you spend watching television, using computers, tablets, cell phones and / or electronic games (except exergames)?" Question was also asked to the caregiver present at the interview. Sedentary behaviour was >2 hours of sedentary activities per day, excluding sleep time. [25] Smoking and passive smoking were assessed by asking: "Do you smoke or have you ever tried cigarettes?" and "Does anyone smoke at home? If so, who?" The questions were asked directly to the interviewer and his / her caregiver.

### **Data analyses**

As the prevalence of subclinical atherosclerosis in the general population is unknown, it was considered the unknown prevalence for the outcome (50%). The following assumptions were considered to recruit a sample of 233 patients: a universe of 430 patients with congenital heart disease in two paediatric cardiology outpatient clinics (5-18 years of age); subclinical atherosclerosis prevalence for the 50%, sample error of  $\pm 3\%$ ,  $\alpha$ -type error of 5%, and a beta-type error of 20%.

Descriptive analysis was performed by calculating the frequency (absolute and relative) of cardiovascular, clinical, and behavioural risk factors. In the inferential analysis, the occurrences were compared according to the type of heart disease (cyanotic/ acyanotic). Association between levels of hs-PCR and determinants (cardiovascular, clinical, and behavioural risk factors) was determined by chi-square test and Fischer's exact test. For determination of the best model that explained the high values of hs-PCR, forward logistic regression was performed by, likelihood, step-by-step, and non-dependent method. The Hosmer and Lemeshow test was used to determine for goodness of fit of the logistic regression model. Data were analysed using Stata (version 13; Stata Corporation, College Station, TX, USA).

### **Ethical consideration**

All patients and caregivers were informed about the study, and the legal guardians and children and adolescents who agreed to participate signed an informed consent form. The study was in accordance with the precepts of research ethics contained in Resolution 466/2012 and other resolutions of the National Commission for Research Ethics (CONEP) of the Ministry of Health, and based on the Helsinki Declaration (2013) with approval number 1.672.255 / 2016 by the local Human Research Ethics Committee.

## **RESULTS**

A total of 233 children and adolescents, 5-18 years of age were included in the study. One patient was excluded because of a diagnosis of nephrotic syndrome during the week of collection. The patient characteristics of the study are shown in Table 1.

**Table 1.** General and sociodemographic characteristics of children and adolescents with CHD in the late post-operative period (n = 232). Florianopolis, 2017

Variables		%	n
Age	Preschool age (5 to 7 years)	20.7	48
	School age (7 to 10 years)	27.2	63
	Adolescent (11 to 18 years)	52.2	121
Sex	Male	47.0	109
	Female	53.0	123
Ethnicity <sup>†</sup>	White	87.1	202
	Yellow/Indigenous	6.8	16
	Black	6.0	14
Mother's education <sup>‡</sup>	0 to 4 years	15.2	35
	5 to 9 years	27.8	64
	10 to 12 years	36.5	84
	≥ 13 years	20.4	47
Income per capita <sup>‡</sup>	<1 minimum wage	67.7	157
	1 to 3 minimum wage	31.0	72
	3 to 5 minimum wage	1.3	3
Birth weight classification <sup>§</sup>	SGA	20.6	43
	AGA	68.8	143
	LGA	10.7	22

% = relative frequency; n = absolute frequency; <sup>†</sup>=two participants did not know how to report; <sup>‡</sup>= Brazilian minimum wage in February 2017: \$ 295.00; <sup>§</sup>=twenty-four participants did not know how to report; SGA = small for gestational age; AGA = adequate for gestational age; LGA = large for gestational age

Many study participants had acyanotic heart disease (67.2%), ventricular septal defect the most prevalent (15.9%). All participants underwent cardiac procedure for at least 6 months (therapeutic catheterization [17.7%], cardiac surgery [49.6%], or both [32.6%]). One-fourth of the patients used medications, such as an aldosterone conversion enzyme inhibitor (10.8%),  $\beta$ blocker (4.7%), diuretic (6.5%), and anti-coagulation/ anti-aggregation agent (9.5%). Other data referring to clinical and surgical management are shown in Table 2.

Table 3 describes the occurrence of cardiovascular and behavioural risk factors and clinical conditions potentially related to inflammation. For this analysis, participants were categorized in cyanotic and acyanotic. No participants were smokers.

**Table 2.** Clinical parameters of children and adolescents with CHD in the late post-operative period (n = 232). Florianópolis, 2017

<b>Clinical parameters</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
	<b>232</b>	<b>100.0</b>
<b>Congenital heart disease</b>		
<b>Cyanotics</b>	<b>76</b>	<b>32.7</b>
Tetralogy of Fallot	28	12.1
Transposition of the great arteries	11	4.7
Single ventricle and variations	9	3.9
Pulmonar atresia	7	3.1
Left hypoplastic heart syndrome	6	2.6
Ebstein's Anomaly	4	1.7
Tricuspid atresia	4	1.7
Double-outlet right ventricle	3	1.3
Corrected transposition of the great arteries	2	0.8
Truncus arteriosus	1	0.4
Total anomalous pulmonary venous return	1	0.4
<b>Acyanotics</b>	<b>156</b>	<b>67.3</b>
Ventricular septum defect	37	15.9
Coarctation of the aorta	36	15.5
Atrial septum defect	30	13.0
Pulmonary stenosis	20	8.6
Patent ductus arteriosus	12	5.2
Aortic valve stenosis	6	2.6
Total Atrioventricular septal defect	5	2.2
Intermediary Atrioventricular defect	3	1.3
Subaortic stenosis	2	0.9
Anomalous coronary artery	1	0.4
Cor triatriatum	1	0.4
Parcial Atrioventricular septal defect	1	0.4
Mitral Stenosis	1	0.4
Cavity coronary tunnel	1	0.4
<b>Cardiac procedure</b>		
Cardiac surgery	115	49.6
Therapeutic catheterization	41	17.7
Both	76	32.6
<b>Cardiac Surgery</b>		
With Extracorporeal circulation	164	70.7
Without Extracorporeal circulation	68	29.3
<b>Presense of the cyanosis</b>		
Yes	9	3.9
No	223	96.1

% = relative frequency; n = absolute frequency

**Table 3.** Cardiovascular risk factors in children and adolescents with CHD who underwent a cardiac procedure (n = 232). Florianópolis, 2017

Cardiovascular risk factors	Total n (%)	Cyanotic n (%)	Acyanotic n (%)	<i>p</i>
BP systolic (mmHg)	Desirable(≤ 90 <sup>th</sup> percentile)	78 (98.8)	149 (97.4)	0.43 <sup>†</sup>
	Borderline(> 90 <sup>th</sup> percentile)	3 (1.3)	2 (1.3)	
	High(≥ 95 <sup>th</sup> percentile)	2 (0.9)	2 (1.3)	
BP diastolic (mmHg)	Desirable(≤ 90 <sup>th</sup> percentile)	227 (97.8)	149 (97.4)	0.43 <sup>†</sup>
	Borderline(> 90 <sup>th</sup> percentile)	3 (1.3)	2 (1.3)	
	High(≥ 95 <sup>th</sup> percentile)	2 (0.9)	2 (1.3)	
Physical Activity (score)	10 (4.4)	3 (3.9)	7 (4.6)	1.00
Sedentary behavior (hs)	Insufficiently active(4 to 5)	217 (95.6) <sup>‡</sup>	144 (95.4)	0.97
	< 2 hours	109 (47)	72 (47.1)	
Passive smoke	> 2 hours	123 (53)	81 (52.9)	0.59
	No	172 (75.1) <sup>§</sup>	112 (73.7)	
BMI/A (z-score)	Yes	57 (24.9)	40 (26.3)	0.45
	No	186 (80.9) <sup>¶</sup>	120 (79.5)	
Waist circumference	Normal weight (< +1)	44 (19.1)	31 (20.5)	0.60
	Overweight/obesity (≥ +1)	170 (74.9) <sup>  </sup>	110 (73.8)	
FH for CVD	Desirable(< 75 <sup>th</sup> percentile)	57 (25.1)	39 (26.2)	0.60
	Abdominal obesity(≥ 75 <sup>th</sup> perc.)	177 (77.6) <sup>‡</sup>	118 (78.7)	
TC	No	51 (22.4)	32 (21.3)	0.11 <sup>†</sup>
	Yes	184 (79.3)	119 (77.8)	
High (≥ 200 mg/dL)	Desirable (< 170 mg/dL)	43(18.5)	29 (19)	5 (3.8)
	Borderline (170-199 mg/dL)	5 (2.2)	0	

Continua...

Cardiovascular risk factors		Total n (%)	Cyanotic n (%)	Acyanotic n (%)	p
LDL-C	Desirable (<110 mg/dL)	185 (79.7)	66(83.5)	119 (90.2)	0.13
	Borderline (110-129 mg/dL)	31 (13.4)	25 (16.3)	6 (4.6)	
	High (>130 mg/dL)	16 (6.9)	9 (5.9)	7(8.9)	
HDL-C	Desirable(> 45mg/dL)	155 (66.8)	108 (70.6)	47 (59.5)	0.17
	Borderline (40 - 45mg/dL)	54 (23.3)	30 (19.6)	30 (19.6)	
	Low (<40 mg/dL)	23 (9.9)	15 (9.8)	8 (10.1)	
Non-HDL -C	Desirable(<120 mg/dL)	174 (75)	62 (78.5)	112 (73.2)	0.44
	Borderline (120-144 mg/dL)	36 (15.5)	9 (11.4)	27 (17.6)	
	High (≥145 mg/dL)	22 (9.5)	8 (10)	14 (9.2)	
Triglycerides	Desirable <sup>1</sup>	179 (77.2)	66 (83.5)	113 (73.9)	0.10
	Borderline <sup>1</sup>	38 (16.4)	11 (13.9)	27 (17.6)	
	High <sup>1</sup>	15 (6.5)	2 (2.5)	13 (8.5)	
Glucose	Desirable(<100 mg/dL)	201 (86.6)	74(93.7)	127 (83)	0.02 †
	Borderline (>100 e < 126mg/dL)	31 (13.4)	5 (6.3)	26 (17)	
Hs-CRP	Low risk (<1 mg/L)	82 (35.7) <sup>a</sup>	20 (25.3)	62 (41.1)	0.02
	Moderate risk(1 to 3 mg/L)	119 (51.7)	44(55.7)	75 (49.7)	
	High risk (> 3 mg/L)	29 (12.6)	15 (18.8)	14 (9.3)	

% = relative frequency; n = absolute frequency; † = Fischer exact test; ‡ = five patients did not respond; § = three patients did not respond; ¶ = two patients did not respond; || = five patients did not respond; ¶ = four patients did not respond; ¶ = triglycerides were classified according to the recommendation for the age group <9 years: desirable = <75 mg/dL; borderline 75-99 mg/dL; high ≥ 100 mg/dL and 10-19 years: desirable = <90 mg/dL; borderline 90-129 mg/dL; high ≥ 130 mg/dL; ¶ = two patients did not respond hs- = hours; BP = blood pressure, FH = family history, CVD = cardiovascular disease; TC = total cholesterol, HDL-C = high-density lipoprotein-cholesterol, no-HDL-C = non high-density lipoprotein cholesterol, TG = triglycerides, glucose = fasting glycaemia, hs-CRP = ultrasensitive C-reactive protein. Reference values according to Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents<sup>3</sup>, 2011 and American Diabetes Association<sup>11</sup>, 2017.

Cardiovascular, clinical, and behavioural risk factors associated with elevated C-reactive protein are described in Table 4.

**Table 4.** Association between high C-reactive protein (> 3 mg/L) and cardiovascular, clinical, and behavioural risk factors in children and adolescents with CHD during the late post-operative period (n=232). Florianopolis, 2017

Variables	Exposure	X <sup>2</sup>	p
Sex	Male	0.22	0.86
Ethnicity <sup>†</sup>	Black and Yellow	1.07	0.38
Mother's education <sup>†</sup>	Less than 10 years	0.31	0.88
Income	Up to \$ 880 / person	0.20	0.89
Cardiovascular medications	Yes	1.06	0.59
ACE inhibitors	Yes	0.05	0.94
Diuretics	Yes	0.12	0.91
β Blockers	Yes	0.35	0.55
Anti-platelet/anti-coagulant	Yes	0.25	0.61
Hospitalizations by recurrent infections	Yes	4.41	0.59
Congenital heart disease	Acyanotic	4.44	0.03
Cardiac procedure	Cardiac Surgery	1.11	0.57
SBP	>95 <sup>th</sup> percentile	0.29	1.00 <sup>†</sup>
TC	≥190 mg/dL	0.26	0.49
LDL-C	>130 mg/dL	0.61	0.43
HDL-C	< 40 mg/dL	4.36	0.04
Non-HDL-C	>145 mg/dL	0.29	0.74
Triglycerides	>130 mg/dL	0.49	0.48
BMI/A <sup>‡</sup>	Overweight/Obesity	14.68	<0.01
Waist circumference <sup>c</sup>	Abdominal obesity	9.08	0.01
Physical activity <sup>§</sup>	Insufficiently Active	1.29	0.73
Sedentary behavior	> 2 hours	4.57	0.03
Passive smoking <sup>¶</sup>	Yes	1.96	0.38

CVD = cardiovascular disease ACEI = aldosterone conversion enzyme inhibitor; SBP = systolic blood pressure; BMI/A=body mass index for age; SGA= small for gestational age; †=Fischer's exact test; ‡= two participants did not know how to report; §= five participants did not know how to report; ¶= three participants did not know how to report.

Table 5 shows the results of the multivariate analysis performed to test all variables that had a p value <0.2 or that were considered of great importance in the theoretical model. This model explained 87.6% of the cases (98% of those with values <3 mg/L and 13.8% of those with values >3 mg/L). The Hosmer and Lemeshow model quality test was 0.883.

**Table 5.** Multiple logistic regression of factors associated with high sensitivity C-reactive protein (>3 mg/L) in the group of children and adolescents with CHD (n = 230). Florianopolis, 2017

<b>Exposure</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>p</b>
Overweight/obesity	8.45	2.01-35.45	0.004
Hospitalizations by recurrent infections	2.02	0.87-4.68	0.101
Cyanotics CHD	0.42	0.18-0.95	0.038

CHD=congenital heart disease; OR=odds ratio; 95% CI = 95% confidence intervals

## DISCUSSION

The current study describes the distribution of the inflammatory state in children and adolescents with CHD, thus testing the association with cardiovascular, behavioural, and cardiovascular risk factors. We found an association between elevated hs-CPR levels and characteristics inherent in the clinical history of this group.

The occurrence of CHD in the studied population was like the world literature, comprising pathologies of mild, medium, and high complexity. This finding makes it possible to compare data from this group with studies from several other reference centers due to relatively similar characteristics of samples. [26]

The prevalence of risk factors for atherosclerosis was relatively high among the individuals studied, corroborating studies conducted with adults and children with congenital heart disease. [1,8,27,28] This concordance between the prevalence reaffirms the idea that risk factors can be developed in childhood and be perpetuated to adulthood also in patients with CHD, a stage in which atherosclerosis is normally diagnosed.

Birth weight was evaluated among the participants of this group, but did not present statistical significance or had a minimal association with inflammation. Previous studies, however, with small infants for gestational age, found higher systolic pressure and greater vascular dysfunction when compared to those born with adequate weight at the same gestational age. [29] Another study showed that fetuses with intrauterine growth restriction are at higher risk of developing atherosclerosis in adulthood, [30] reinforcing the theory that chronic diseases begin in fetal life. [31]

Increasing obesity among healthy children and adolescents also affects those with CHD. [32] It was observed that nearly 20% of the evaluated children and adolescents were overweight and 24.5% had

abdominal obesity. Studies of children with CHD in a similar age group have demonstrated that prevalence of children are overweight, this reinforcing the need for strict control of this condition, since this is one of the modifiable cardiovascular risk factors during childhood. Nevertheless, Chen et al. [38] found that children and adolescents with cyanotic congenital heart disease were less overweight, suggesting that the presence of cyanosis could be an overweight protection factor in this group. Although we found a higher prevalence of excess weight in the acyanotic children, in the sample studied no significant difference was found between cyanotic and acyanotic (16.3% vs. 20.5%,  $p = 0.43$ ), probably because the study evaluated children in the late post-operative period so that only nine children (15.2%) were still cyanotic.

The association between overweight, diabetes mellitus, and arterial hypertension has been demonstrated among patients with CHD. [39-41] No association was found in this study; neither children with an elevated fasting glucose or blood pressure. Thirteen percent of the children had borderline fasting glycaemia (pre-diabetes), agreeing with data found in adults with congenital heart disease, in which, as obesity increases, there will also be an increase in the risk of diabetes. [42] Although arterial hypertension is a frequent complication in the post-operative period of coarctation of the aorta, even with the high number of children with this disease (15.2%), no child or adolescent were diagnosed with hypertension in this sample.

Analysis of habitual physical activity from the previous week indicated that approximately 95% of the patients were insufficiently active, simultaneously more than one-half spend more than 2 hours a day in front of some screen. This finding agrees with data in another study [43], in which children with congenital heart disease presented a greater restriction to physical activities imposed by perceived or real limitations of heart disease, the beliefs of family members, or even the team of health professionals.

In the current study, no patients smoked cigarettes, but one-fourth of the participants had direct contact with at least one smoker in the same household. This fact should be kept in mind in the prevention of atherosclerosis because it has been shown that children exposed to smoking parents have an increased risk of developing atherosclerotic plaques in the carotid arteries. [44] Further studies are needed to elucidate whether passive smoking is associated with inflammation, and consequently atherosclerosis in children and adolescents with CHD.

When the association between different risk factors for atherosclerosis and sub-clinical inflammation (high hs-PCR) was

analysed, we found that overweight or obese cardiac patients have more inflammation, according to the literature. [45] This finding may also be related to the low levels of HDL-C. This lipoprotein is also considered a negative acute phase protein, which is decreased in inflammatory processes associated with obesity. [46]

Although the presence of a bacterial infection did not present an independent association with high hs-CRP based on logistic regression, it was important to fit the model and the degree of explanation of the results. This finding reinforces a previous study that demonstrated chronic inflammation in patients with CHD disease with recurrent infections in childhood. [47] We found that patients with acyanotic heart disease were more likely to have a higher hs-CRP than cyanotic patients. Studies in adults suggest protection of atherosclerosis in patients with cyanotic heart disease by chronic hypoxia, ischaemia and consequently limitation in the formation of atheromatous plaques. [47,48] The data herein suggest that in addition to this hypothesis, there may be another type of inflammatory mediation according to the type of CHD, which would determine an additional protective effect of cyanosis in this group.

In conclusion, children and adolescents with CHD of our sample shown high prevalence of cardiovascular risk factors for atherosclerosis. Data suggest that these factors, in addition to the inherent characteristics of the heart disease, may be related to the level of inflammation. This information must be considered in the process of prevention of atherosclerosis of these patients by the team of health professionals who provide care so that, in the future, this population may have a better quality of life and greater survival.

### **Limitations**

Although we exclude children with chronic and acute inflammatory diseases there's no way to ward off any children that may have passed unnoticed. Although the sample studied was large, it is suggested that new multicentre studies with larger samples in a longitudinal design are carried out to confirm the results we demonstrated.

### **References**

1. Moons P, Van Deyk K, Dedroog D, Troost E, Budts W. Prevalence of cardiovascular risk factors in adults with congenital heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(4):612– 6.

2. Richards AA, Garg V. Genetics of congenital heart disease. *Curr Cardiol Rev* [Internet]. 2010;6(2):91–7.
3. Heart N. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128 Suppl: S213–56.
4. Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, et al. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(12):1111–7.
5. Moons P, Sluysmans T, De Wolf D, Massin M, Suys B, Benatar A, et al. Congenital heart disease in 111 225 births in Belgium: birth prevalence, treatment and survival in the 21st century. *Acta Paediatr*. 2009;98(3):472–7.
6. Yoshinaga M, Takahashi H, Shinomiya M, Miyazaki A, Kuribayashi N, Ichida F. Impact of having one cardiovascular risk factor on other cardiovascular risk factor levels in adolescents. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(11):1167–75.
7. Robinson JG, Fox KM, Bullano MF, Grandy S. Atherosclerosis profile and incidence of cardiovascular events: a population-based survey. *BMC Cardiovasc Disord*. 2009; 9:46.
8. Lui GK, Rogers IS, Ding VY, Hedlin HK, MacMillen K, Maron DJ, et al. Risk Estimates for Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Adults with Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol*. 2017; 119:112–8.
9. Reid GJ, Webb GD, Barzel M, McCrindle BW, Irvine MJ, Siu SC. Estimates of Life Expectancy by Adolescents and Young Adults With Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(2):349–55.
10. Bao W, Srinivasan SR, Valdez R, Greenlund KJ, Wattigney WA BG. Longitudinal Changes in Cardiovascular Risk From Childhood to Young Adulthood in Offspring of Parents With Coronary Artery Disease. *JAMA*. 1997 Dec 3;278(21):1749.
11. Bavry A a, Kumbhani DJ, Gong Y, Handberg EM, Cooper-DeHoff

- RM, Pepine CJ. Simple Integer Risk Score to Determine Prognosis of Patients With Hypertension and Chronic Stable Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(4):1–10.
12. Burgner DP, Sabin M a., Magnussen CG, Cheung M, Sun C, Kähönen M, et al. Early childhood hospitalisation with infection and subclinical atherosclerosis in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):496–502.
  13. Shustak RJ, McGuire SB, October TW, Phoon CKL, Chun AJL. Prevalence of obesity among patients with congenital and acquired heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2012;33(1):8–14.
  14. Madsen NL, Marino BS, Woo JG, Thomsen RW, Videbæk J, Laursen HB, et al. Congenital Heart Disease With and Without Cyanotic Potential and the Long-term Risk of Diabetes Mellitus: A Population-Based Follow-up Study. *J Am Heart Assoc [Internet]*. 2016;5(7):1–9.
  15. Riafai N, Warnick GR DM. *Handbook of lipoprotein testing*. 1997.
  16. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499–502.
  17. American Diabetes Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1): S11–24.
  18. NIH. *The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents*. Natl Institutes Heal. 2005;05–5267:1–60.
  19. WHO. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry*. Report of a WHO Expert Committee. Vol. 854, World Health Organization technical report series. 1995. p. 1–452.
  20. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Heal Organ [I]*. 2007;85(10):812–9.

21. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican American children and adolescents. *J Pediatr*. 2004;145(4):439–44.
22. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics*. 2013;13(1):59.
23. Crocker PRE, Bailey DA, Faulkner RA, Kowalski KC, McGrath R. Measuring general levels of physical activity. Vol. 29, *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1997. p. 1344–9.
24. Guedes DP, Guedes JERP, Guedes DP, Guedes JERP. MEDIDA DA ATIVIDADE FÍSICA EM JOVENS BRASILEIROS: REPRODUTIBILIDADE E VALIDADE DO PAQ-C E DO PAQ-A. *Rev Bras Med do Esporte*. 2015 Dec [cited 2017 Oct 18];21(6):425–32.
25. Tremblay MS, LeBlanc AG, Kho ME, Saunders TJ, Larouche R, Colley RC, et al. Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act* . 2011;8(1):98.
26. 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.
27. Shuler CO, Black GB, Jerrell JM. Population-based treated prevalence of congenital heart disease in a pediatric cohort. *Pediatr Cardiol* [Internet]. 2013 Mar;34(3):606–11.
28. Lui GK, Fernandes S, McElhinney DB. Management of cardiovascular risk factors in adults with congenital heart disease. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):e001076.
29. Skilton MR, Siitonen N, Würtz P, Viikari JSA, Juonala M, Seppälä I, et al. High Birth Weight Is Associated With Obesity and Increased Carotid Wall Thickness in Young Adults The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arter Thromb Vasc Biol*. 2014;34:1064–8.

30. Skilton MR, Viikari JS a, 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): 2975-2981.
31. Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med.* 2007;261(5):412-7.
32. Pinto NM, Marino BS, Wernovsky G, de Ferranti SD, Walsh AZ, Laronde M, et al. Obesity is a common comorbidity in children with congenital and acquired heart disease. *Pediatrics.* 2007;120(5):e1157-64.
33. Barbiero SM, Sica CDA, Schuh DS, Cesa CC, Petkowicz RDO, Pellanda LC. Overweight and obesity in children with congenital heart disease: combination of risks for the future ? *BMC Pediatr.* 2014;14(271):1-6.
34. Massin MM, Ho H. Atherosclerosis lifestyle risk factors in children with congenital heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 14349-351. 2007;14(2):1-3.
35. Pinto NM, Marino BS, Wernovsky G, de Ferranti SD, Walsh AZ, Laronde M, et al. Obesity is a common comorbidity in children with congenital and acquired heart disease. *Pediatrics.* 2007;120(5):e1157-64.
36. Welisch E, Rauch R, Seabrook JA, Guido Filler M, Norozi K. Are the children and adolescents with congenital heart disease living in Southwestern Ontario really overweight and obese? *Cardiol Young.* 2014;24:848-53.
37. Schwartz S, Olsen M, Woo JG, Madsen N. Congenital heart disease and the prevalence of underweight and obesity from age 1 to 15 years: data on a nationwide sample of children. *BMJ Paediatr.* 2017;1(1):e000127.
38. Chen C-A, Wang J-K, Lue H-C, Hua Y-C, Chang M-H, Wu M-H. A Shift from Underweight to Overweight and Obesity in Asian Children and Adolescents with Congenital Heart Disease. *Paediatr*

- Perinat Epidemiol. 2012 Jul;26(4):336–43.
39. Lundell K, Sabel K, Eriksson B, Mellgren G, K-h L, K-g S. Glucose metabolism and insulin secretion in children with cyanotic congenital heart disease. *Acta Paediatr.* 1997;86:1082–4.
  40. Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F, Nieto-Lago V, Nóvoa FJ, López-Rios L, Riaño-Ruiz M. Serum glucose and lipid levels in adult congenital heart disease patients. *Metabolism.* 2010;
  41. Tamayo C, Manliot C, Patterson K, Lalani S, McCrindle BW. Longitudinal Evaluation of the Prevalence of Overweight/Obesity in Children With Congenital Heart Disease. *Can J Cardiol.* 2015;31(2):117–23.
  42. Ohuchi H, Miyamoto Y, Yamamoto M, Ishihara H, Takata H, Miyazaki A, et al. High prevalence of abnormal glucose metabolism in young adult patients with complex congenital heart disease. *Am Heart J.* 2009;158:30–9.
  43. Cheuk DKL, Wong SMY, Choi YP, Chau a KT, Cheung YF. Parents' understanding of their child's congenital heart disease. *Hear Br Card Soc.* 2004;90(4):435–9.
  44. West HW, Juonala M, Gall SL, Kahonen M, Laitinen T, Taittonen L, et al. Exposure to Parental Smoking in Childhood Is Associated With Increased Risk of Carotid Atherosclerotic Plaque in Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finn1. West HW, Juonala M, Gall SL, Kahonen M, Laitinen T, Taittonen L, et al. *Exposure to Parenta. Circulation.* 2015;131(14):1239–46.
  45. Pasquali SK, Marino BS, Powell DJ, McBride MG, Paridon SM, Meyers KE, et al. Following the arterial switch operation, obese children have risk factors for early cardiovascular disease. *Congenit Hear Dis.* 2010;5(1):16–24.
  46. Giuliano I, Freitas S, Coutinho M, Zunino J, Caramelli B, Berenson G. Distribution of HDLcholesterol and non-HDL-cholesterol in Brazilian children and adolescents - The Floripa study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21(1):33–8. A

47. Çiftel M, Şimşek A, Turan Ö, Kardelen F, Akçurin G EH. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in children with irreversible pulmonary hypertension due to congenital heart disease. *Ann Pediatr Cardiol* 2012;5(2):160–4.
48. Fyfe A, Perloff JK, Niwa K, Child JS, Miner PD. Cyanotic congenital heart disease and coronary artery atherogenesis. *Am J Cardiol.* 2005 Jul 15 ;96(2):283–90.

## 7.2 ARTIGO 2: SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CONGENITAL HEART DISEASE

### **Subclinical atherosclerosis in children and adolescents with congenital heart disease**

#### **ABSTRACT:**

Background and aims: Subclinical atherosclerosis in childhood can be evaluated through measurement of the carotid intima-media thickness (cIMT), which is considered a marker for atherosclerosis in adult life. We aimed to test whether higher cIMT is present in children and adolescents with congenital heart disease (CHD) and if it is associated with cardiovascular risk factors.

**Methods:** Cross-sectional study with 227 children and adolescents with CHD. Socioeconomic conditions; clinical, nutritional, and anthropometric data; lifestyle; biochemical analysis; and cIMT were assessed. Associations were evaluated with chi-square or Fischer's exact test. Multivariate logistic regression was used to determinate the best model that explained the outcome.

**Results:** The elevated cIMT was present in 46.7% of the participants of this group. The model that best explained the elevated cIMT, included cyanotic heart disease (OR = 0.31; 95% CI = 0.15-0.65), cardiac surgery (OR = 3.83; 95% CI = 1.64-8.97), number of surgeries (OR = 2.79; 95% CI = 1.14-6.83), and recurrence of infection (OR = 1.50; 95% CI = 0.83-2.72) adjusted for income, body mass index, fat intake, added sugar intake, and serum triglyceride level.

**Conclusion:** In the analysed sample, CHD children present elevated cIMT, irrespective of the risk factors traditionally described. This suggests that

having a CHD in itself is a risk factor for the occurrence of atherosclerosis in adult life; therefore, the control of modifiable risk factors should be made early and intensively to prevent the acceleration of the atherosclerotic process.

**Key words:** congenital heart disease, subclinical atherosclerosis, carotid intima-media thickness, children, adolescents.

## INTRODUCTION

The evidence related to the occurrence of subclinical atherosclerosis in childhood and adolescence is increasing [1], as supported by the structural changes in the arterial walls determined by non-invasive methods, such as carotid intima-media thickness (cIMT) or functional blood flow-mediated dilation and arterial stiffness or pulse wave velocity (PWV)[2]. Longitudinal studies, such as Bogalusa and Finns, show that these structural changes early in childhood can predict the development of cardiovascular disease in adult life [3-4]. According to the Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, people with the following chronic diseases are highly at risk for cardiovascular diseases: diabetes mellitus, nephrotic syndrome, post-transplant cardiac or kidney failure, Kawasaki disease, chronic inflammatory diseases, and human immunodeficiency virus (HIV) infection [5].

The advanced management of congenital heart defects increases the survival of patients, even to the most complex clinical conditions; thus, the number of adults with congenital heart disease (CHD) has dramatically increased in the recent decades [6-7]. Although studies in adults with such malformations show increased risk of atherosclerosis-related events [8-9], these individuals were not considered high-risk groups for the prevention of atherosclerosis in the guidelines, both in childhood and in adult life [10-11]. Evidence in the literature that cardiovascular risk factors affect children and adults with congenital heart disease [12-13], no studies have demonstrated the association of cIMT in children with congenital heart disease, than the objective of this study was to determine the presence of subclinical atherosclerosis in children and adolescents with already corrected CHD and its association with cardiovascular risk factors, and clinical conditions.

## METHODS

### Population study

A cross-sectional study was conducted on children and adolescents with CHD, already undergoing invasive treatment (surgical or interventional catheterisation), who attended in the cardiology unit of two referral hospitals, in Florianopolis, Santa Catarina, Brazil, from January to July 2017.

All patients with CHD ever corrected, totally or partially, aged between 5 and 18 years, and who presented to the involved clinics from August to December 2016 were invited to participate in the study. The exclusion criteria were considered: (1) clinical conditions that prevented the anthropometric assessment, (2) genetic syndromes, and (3) chronic or acute disease 15 days prior to the assessment.

Parents or legal guardian of patients were contacted through telephone, and those who agreed to participate were scheduled for interview, physical examination, imaging scans, and tests. Only one family refused to participate in the study.

### Characterisation of risk factors

1) Social and demographic information: age (<12 years and  $\geq 13$  years); sex (male or female); ethnicity, as described by the respondents, (whites and others); income (per capita, calculated as the Brazilian minimum wage as of February 2017 [\$295.00] divided by the number of household members, (<1 and  $\geq 1$ wage); maternal schooling (<10 years and  $\geq 10$  years), birth weight (grams) classified in small for gestational age (SGA), appropriate for gestational age (AGA), and large for gestational age (LGA) [14], (SGA and AGA/LGA for analysis); and family history of early coronary disease (yes or no).

2) Characteristics of heart disease were evaluated based on diagnosis (cyanotic and acyanotic), procedure (interventional catheterization and surgery), number of procedures ( $\leq 1$  or  $\geq 2$  procedures), type of surgery (cardiopulmonary bypass), complexity of heart disease [15] (simple/ moderate and complex), post-operative time in full years from the first intervention ( $\leq 1$  year and  $> 1$  year), use of medicines, anti-coagulants or an anti-arrhythmic (yes and no), hospitalisation for bacterial infection (yes or no).

3) Lifestyle: Physical activity was evaluated through the Physical Activity Questionnaire for Children [16] (insufficiently active and active). Screen time: time spent with television or using computer, tablets, phones, and/or electronic games ( $\geq 2$  h per day) [17]. Smoking

and passive smoking: (yes or no).

4) Physical examination: cyanosis (yes or no) and blood pressure (BP), which was measured using a mercury sphygmomanometer according to recommendations. Systemic arterial hypertension was defined as BP levels remaining above the 95th percentile for sex, age, and height in three measurements [18].

5) Anthropometric and nutritional assessment: The body mass index (BMI) was calculated [ $BMI = \text{weight (kg)}/\text{height (m}^2\text{)}$ ], according to z-score reference [19]. The waist circumference was measured at the superior border of the iliac crest and classified according to the cut-off points, indexed by age and sex. Waist circumference  $\geq$  75th percentile was classified as excess adiposity [(339)].

Body composition: The air displacement plethysmography (Bod Pod Body Composition System; COSMED ® Concord, California, USA) was performed according to the manufacturer's recommendations [(344)]. Body fat percentage was calculated according to Lohman's equation for children and adolescents [(177)]. Patients were categorised into quartiles: excess adiposity were considered in those who were in the higher quartile body fat percentage. Triceps and subscapular skinfolds were measured three times and the mean values were used in the analyses. Triceps and subscapular skinfold thickness sum was used according to age and sex, categorised based on excess adiposity ( $>2$  score-z) [23].

Dietary intake was assessed using three 24-hour recall with the multiple-pass method on two weekdays (Monday to Friday) and a weekend (Saturday or Sunday) [24]. After that, energy and nutrient intakes were analysed using the Nutrition Data System software for Research® version 2011 [25]. Dietary intake was categorised into quartiles: where the higher quartile stands for high intake of the nutrients, except for the fibre that was considered the lower quartile for low intake.

6) Blood samples were collected in peripheral venous puncture (10 mL) in the morning after 12 hours of fasting. Total cholesterol (TC), high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), triglycerides, and glycaemia were measured in the serum. The total cholesterol and triglycerides concentrations were determined with the enzymatic method (Dimension®; Siemens).[26] HDL-C levels were determined using a direct in vitro method[26]. LDL-C levels were calculated with the Friedewald formula, as the triglyceride concentrations were all  $<400$  mg/dL [27].The non-HDL-C fraction was calculated by the difference between TC and HDL-C values. The

reference values used were extracted from the Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents for lipids [28]. Fasting glycaemia was determined by means of the colorimetric enzymatic [29]. Values were classified according to the American Diabetes Association [30]. Hs-CRP was determined with the immunonephelometry method [31], and classified as high cardiovascular risk when the concentration was  $>3$  mg/L [28].

5) Review of medical records: information relating to the diagnosis and treatment of heart diseases were investigated in the medical records of each participant.

### **Assessment of Subclinical Atherosclerosis**

1) Carotid intima-media thickness (cIMT): For the evaluation of cIMT, ultrasound of the right carotid artery was performed using the Toshiba Viamedia® ultrasound machine high-resolution, with previously calibrated 7.5 MHz linear transducers (model PLT 704ST; Toshiba Medical Systems) with depth of 4 cm and two-dimensional mode. The procedure was conducted while the child/adolescent is in supine position, with head slightly elevated and toward the opposite sides of the examiner. All tests were performed by a paediatric cardiologist with suitable medical qualifications and trainings, followed the recommendations [32]. IMTc was determined in the right common carotid artery, using as a reference 1mm of the bulb. The three most distinct images of six vascular diastoles were selected. The analysis was performed by an experienced investigator, using semi-automated edge detection software (M' Ath®Std; Metris, Argenteuil, France). The mean and maximum values of IMTc were considered for analysis. [33]. To assess the reproducibility of the method, the images of 22 participants were randomly selected and analysed by another appraiser. The cIMT was classified as normal ( $<97^{\text{th}}$  percentile) or elevated ( $\geq 97^{\text{th}}$  percentile) according to the reference values for age and sex, in accordance studies the indexing in the age group [1].

### **Statistical Analysis**

For the calculation of the sample size we took into consideration the unknown prevalence for the outcome (50%), with an error of about  $\pm 3\%$ , error type  $\alpha$  of 5%; error type  $\beta$  of 20% and a significance level of 5%. In this way, the sample was composed of 200 individuals, with additional 15% for loss or refusals, totalling 230 individuals. 4) error type  $\alpha$  of 5%; and 5) error type  $\beta$  of 20%. The sample resulted in 233 individuals.

The data were analysed in the program *SPSS* version 23 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA.). Statistical analysis included descriptive statistics, relative and absolute frequency, and 95% confidence interval. We tested the bivariate association between risk factors and outcomes cIMT through the Chi-square or Fischer exact test, according to the size of the groups. The odds ratio was calculated in the bivariate analysis of logistic regression. For the evaluation of risk factors associated with elevated cIMT, multivariate logistic regression forward step-by-step, non-conditional, by likelihood ratio method was used. These variables were considered significant or marginally significant ( $p < 0.25$ ) or important to the theoretical model. The variables that showed multicollinearity were excluded from the model. A level of 5% was considered significant ( $p < 0.05$ ).

Study protocol was approved by the local Ethics Committee under the number 1.877.783. All participants received information relevant to the study, and after agreeing to participate, parents or legal guardians signed the informed consent and the participating children, adolescents, the deed of Assent.

## RESULTS

A total of 233 individuals, aged between 5 and 18 years, were included in the study, excluding those who do not meet the inclusion criteria (diagnosis of nephrotic syndrome at the collection week). Five participants have been excluded due to insufficient image quality in reading the cIMT, which made it impossible for the digital readout of the software. General characteristics and socio-demographics of the 227 participants are shown in Table 1.

Among the acyanotic CHD, coarctation of the aorta was more frequent (16.3%). Tetralogy of Fallot was among the most common cyanotic disease (12.1%). Cardiovascular risk factors between patients with CHD are described in Table 2.

The elevated cIMT was present in 46.7% of the participants of this group, and we don't have plaques in the carotid arteries.

The Table 3 demonstrates the bivariate associations between cIMT and the risk factors for atherosclerosis among the study participants.

Table 4 presents the results of the multivariate analysis in patients with CHD, who underwent heart surgery. The elevated cIMT was 3.83 times greater on those who underwent surgery than those who

underwent catheterisation, and those who underwent more than 1 cardiac surgery were positively associated with elevated cIMT. In addition, those who had cyanotic CHD have 0.31 times less chance of elevated cIMT compared to patients with acyanotic CHD, regardless of physical activity, nutritional status assessed through BMI/I, total fats, added sugar intake, triglyceride level, and income.

## **DISCUSSION**

Although several studies have demonstrated a high prevalence of risk factors for atherosclerosis in children and adolescents with CHD [12,33-35], this is the first study that describes the prevalence of elevated cIMT in large sample of patients. This study also demonstrates that these elevated cIMT were associated to the clinical characteristics of the disease itself; however, traditional cardiovascular risk factors may be less important in our analysis because they did not have enough power to independently determine the outcome in this particularly group.

Risk factors are known to be involved in the pathogenesis of atherosclerosis, as excess weight, low income, sedentary lifestyle, high fat and sugar foods and dyslipidaemia [3,13,36]. In this sample, these factors were not associated at the regression model, but were important to adjust the statistical model. This shows that the impact of heart disease is strongly associated with the process of atherosclerosis formation in this group that ends up diminishing the strength of association of important factors in the development of atherosclerosis. Thus, the presence of cardiovascular risk factors in an individual with CHD can enhance the process of accelerated atherosclerosis [12].

In the group studied, we observed that patients with CHD with the recurrence of bacterial infections presented more elevated cIMT than those without bacterial infection. Infectious diseases can contribute to the onset of atherosclerosis, inflammation, and endothelial dysfunction [37]. The presence of infectious disease can be the initial stimulus on the process of atherosclerosis both in the general population and those with any comorbidity [3738]; therefore, despite no statistical significance, this variable was included in the regression model because it was important to the adjustment of the model.

The findings of this study suggest that patients with cyanotic CHD present less chance of developing atherosclerosis. These data corroborate earlier studies, on coronary angiography in adult patients

with cyanotic CHD, which showed that these patients were free of coronary plaques or stenosis [39]. Perloff et al, has shown also that those patients may have low levels of TC and LDL-C levels when compared to the acyanotic group [40]. ÇİFTEL et al. studying children with CHD with pulmonary hypertension suggests that chronic hypoxic endothelium prevents the formation of atherosclerosis [41]. Duffels et al. observed lower values of cIMT in cyanotic adults, when compared to acyanotic ones, as well as smaller concentrations of CT, thrombocytopenia, hyperbilirubinaemia, and SBP or DBP [42]. The most likely hypothesis for this protection of the atherosclerotic process is that the hypoxemia could prevent the intramural fat accumulation and plaque formation [43].

cIMT was significantly elevated in children and adolescents undergoing heart surgery when compared to those submitted to interventional catheterisation. This can be attributed to the fact that patients corrected by surgery often have more serious CHD and are more chronically inflamed than those who underwent interventional cardiac catheterisation, and secondary stress on the surgical procedure contributes to the appearance of endothelial inflammatory alterations, such as those found in children with sepsis [37].

Studies have shown for decades that people with corrected coarctation of the aorta presented significant rate (25-37%) of death in adult life due to ischemic heart disease [44]. This suggests that hemodynamic and vascular abnormalities lead to changes in the structure of the artery wall, facilitating the formation of atherosclerosis. In the studied group, 37 children and adolescents evaluated were diagnosed with coarctation of the aorta, and 75.7% of them had cIMT above the >97<sup>th</sup> percentile, when compared to the entire group, with 46.7%. Our findings agree with another study in adults with corrected coarctation of the aorta with elevated cIMT values when compared to a control group, suggesting that the endothelial dysfunction, present in the pre-op, remains even after the repair, predisposes the greatest acceleration of the atherosclerotic progression [44].

The occurrence of cardiac malformation can lead the same endothelial dysfunction of other diseases that are considered at high risk for atherosclerosis since childhood: diabetes mellitus, chronic renal disease, nephrotic syndrome, heart or kidney post-transplant, Kawasaki disease, chronic inflammatory diseases, and HIV infection [45]. The addition of more comorbidities, such as infections, surgeries, medications, failure in the control of the disease or other inflammatory processes enhance the already high inherent risk. This causes a series of

insults to the endothelium of chronic and repeated form, which has just suffered a process of remodelling and intimal thickening, which culminates with the clinical manifestation of atherosclerosis in adult life [10,46-48].

The study includes limitations regarding a cross-sectional design; thus, prospective studies should confirm our results. The cIMT measurement method based on the handling of the images, the rigidity of reading and checking methods after all the collections may be compromised. Dietary assessment may be limited due to recall. Also, patients showed different times of post-op and exposure to risk factors. However, the strong of the study include the assessment of cIMT in children and adolescents with CHD in a large patient sample. We believe that this study may help substantially the decision-making of most the paediatric cardiology teams around the world due to new aspects that need attention on the management of this group of patients. Thus, when we plan all the treatment of these children, since the time of the diagnosis until all the follow up, we ought to take in mind the risk of atherosclerosis and stress special awareness in the control of infections, on the necessity of several interventions and even the intensive control of the traditional cardiovascular factors.

We conclude that the main determinant of atherosclerosis in the sample studied could be, the CHD itself (cardiac surgery, acyanotic CHD, several surgeries), because even with all the research conducted to determine the association with risk factors, these variables lost the force of the biological process of CHD in determining the explanatory model of regression. Thus, patients with CHD should be considered as a high-risk group for the development of atherosclerosis.

**Conflict of interest:** None of the authors has any conflict of interest to disclosure.

**Financial support:** None

**Author contributions:** SMC, MH, YMFM and ICB designed the study. SMC, LRAL and MH performed the Data collection (interview and exams). SMC, MH and ICB performed the analysis and wrote the manuscript. MAP and SMC performed analyses of cIMT by the M' Ath software. YMFM and ICB supervised the analysis of the study. All authors contributed to critical revisions of the analysis and contributed to writing and finalising the final submission version of the manuscript.

**Acknowledgements:** The authors would like to thank the children, adolescents, and their families; officials from laboratories and clinics involved; and those who indirectly assisted in any way in the data collection and analysis.

## References

1. Weberruß H, Pirzer R, Dalla Pozza R, Netz H, Oberhoffer R. Increadad intima-media thickness is not associated with stiffer arteries in children. *Atherosclerosis*. 2015; 242:48-55.
2. Gooty VD, Sinaiko AR, Ryder JR, Dengel DR, Jacobs DR, Steinberger J. Association Between Carotid Intima Media Thickness, Age, and Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014;24(3):249–54.
3. Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, Newman WP, Srinivasan SR, Webber LS, et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol*. 1992;70(9):851–8.
4. Magnussen CG, Smith KJ, Juonala M. What the Long-Term Cohort Studies that Began in Childhood Have Taught Us about the Origins of Coronary Heart Disease. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2014;8(2):373.
5. Heart N. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128 Suppl: S213-56.
6. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital Heart Disease in the General Population Changing Prevalence and Age Distribution. *Circulation*. 2007; 115:163–72.
7. Moons P, Sluysmans T, De Wolf D, Massin M, Suys B, Benatar A, et al. Congenital heart disease in 111 225 births in Belgium: birth prevalence, treatment and survival in the 21st century. *Acta Paediatr*. 2009;98(3):472–7.
8. Giannakoulas G, Dimopoulos K, Engel R, Goktekin O, Kucukdurmaz Z, Vatankulu MA, et al. Burden of Coronary Artery

- Disease in Adults with Congenital Heart Disease and Its Relation to Congenital and Traditional Heart Risk Factors. *Am J Cardiol.* 2009;103(10):1445–50.
9. Yalonetsky S, Horlick EM, Osten MD, Benson LN, Oechslin EN, Silversides CK. Clinical characteristics of coronary artery disease in adults with congenital heart defects. *Int J Cardiol.* 2013;164(2):217–20.
  10. Urbina EM, Williams R V., Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, et al. Noninvasive Assessment of Subclinical Atherosclerosis in Children and Adolescents: Recommendations for Standard Assessment for Clinical Research: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2009;54(5):919–50.
  11. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Atherosclerosis.* 2016; 252:207–74.
  12. Lui GK, Rogers IS, Ding VY, Hedlin HK, MacMillen K, Maron DJ, et al. Risk Estimates for Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Adults with Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol.* 2017; 119:112–8.
  13. Barbiero SM, Sica CDA, Schuh DS, Cesa CC, Petkowicz RDO, Pellanda LC. Overweight and obesity in children with congenital heart disease: combination of risks for the future? *BMC Pediatr.* 2014;14(271):1–6.
  14. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intra uterine growth as esteemed from liveborn birth-weight at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics.* 1963 Nov; 32:793–800.
  15. Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, Dore A, Harris L, Hoffman JI, et al. Task force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2001;37(5):1170–5.

16. Crocker PRE, Bailey DA, Faulkner RA, Kowalski KC, McGrath R. Measuring general levels of physical activity [Internet]. Vol. 29, *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1997. p. 1344–9.
17. Van der Ploeg HP, Chey T, Korda RJ, Banks E, Bauman A. Sitting time and all-cause mortality risk in 222 497 Australian adults. *Arch Intern Med*. 2012 Mar 26;172(6):494–500.
18. NIH. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Natl Institutes Heal*. 2005;05–5267:1–60.
19. World Health Organization. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for height and body mass index-for-age: methods and development. 2006. p. 312.
20. Fernández JR, Bohan Brown M, López-Alarcón M, Dawson JA, Guo F, Redden DT, et al. Changes in pediatric waist circumference percentiles despite reported pediatric weight stabilization in the United States. *Pediatr Obes*. 2017;12(5):347–55.
21. Tracking BPBC. Operator’s Manual. PN#2102946. Rev F. 2004;
22. LaDisa JF, Dholakia RJ, Figueroa CA, Vignon-Clementel IE, Chan FP, Samyn MM, et al. Computational simulations demonstrate altered wall shear stress in aortic coarctation patients treated by resection with end-to-end anastomosis. *Congenit Heart Dis*. 2011;6(5):432–43.
23. Frisancho A. *Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status* [Internet]. Ann Arbor, MI: University of Michigan Press; 1990.
24. Conway JM, Ingwersen LA, Vinyard BT MA. Effectiveness of the US Department of Agriculture 5-step multiple-pass method in assessing food intake in obese and nonobese women. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(5):1171–8.
25. Manual. NNCCNDSFR– NU. Nutrition Coordinating Center. Nutrition Data System for Research. In: *NDRS Manual*. 2014.

26. Riafai N, Warnick GR DM. Handbook of lipoprotein testing. 1997.
27. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499–502.
28. Articles S. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics* [Internet]. 2011;128(Supplement): S213–56.
29. Srinivasan V, Pamula VK, Fair RB. An integrated digital microfluidic lab-on-a-chip for clinical diagnostics on human physiological fluids. *Lab Chip*. 2004;4(4):310–315.
30. American Diabetes Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1): S11–24.
31. Ledue TB, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clin Chem* [Internet]. 2003 Aug;49(8):1258–71.
32. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93–111.
33. 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* [Internet]. 2005;23(9):1707–15.
34. Massin MM, Hövels-Gürich H, Seghaye M-CM-C, Hovels-Gurich H, Seghaye M-CM-C. Atherosclerosis lifestyle risk factors in children with congenital heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* [Internet]. 2007 Apr 1;14(2):349–51.
35. Schwartz S, Olsen M, Woo JG, Madsen N. Congenital heart

- disease and the prevalence of underweight and obesity from age 1 to 15 years: data on a nationwide sample of children. *BMJ Paediatr Open* [Internet]. 2017;1(1): e000127.
36. Liu RS, Mensah FK, Carlin J, Edwards B, Ranganathan S, Cheung M, et al. Socioeconomic position is associated with carotid intima-media thickness in mid-childhood: The longitudinal study of Australian children. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8):1–16.
  37. Charakida M, Donald AE, Terese M, Leary S, Halcox JP, Ness A, et al. Endothelial dysfunction in childhood infection. *Circulation*. 2005;111(13):1660–5.
  38. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(9):2045–51.
  39. Fyfe A, Perloff JK, Niwa K, Child JS, Miner PD. Cyanotic congenital heart disease and coronary artery atherogenesis. *Am J Cardiol*. 2005;96(2):283–90.
  40. K. Perloff J. Cyanotic Congenital Heart Disease the Coronary Arterial Circulation. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8(1):1–5.
  41. Çiftel M, Turan Ö, Akçurum G, Simsek A, Kardelen F, Ertug H. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in children with irreversible pulmonary hypertension due to congenital heart disease. *Ann Pediatr Cardiol*. 2012;5(2):160.
  42. Duffels MG, Mulder KM, Trip MD, de Groot E, Gort J, van Dijk AP, et al. Atherosclerosis in Patients with Cyanotic Congenital Heart Disease. *Circ J*. 2010;74(7):1436–41.
  43. Tarp JB, Jensen AS, Engstrøm T, Holstein-Rathlou N-H, Søndergaard L. Cyanotic congenital heart disease and atherosclerosis. *Heart*. 2017;
  44. Luijendijk P, Lu H, Heyneman FB, Huijgen R, Groot EE De, Vriend JWJ, et al. Increased carotid intima – media thickness predicts cardiovascular events in aortic coarctation. *Int J Cardiol* [Internet]. 2014;176(3):776–81.
  45. Bohr A-H, Fuhlbrigge RC, Pedersen FK, de Ferranti SD, Müller K.

- Premature subclinical atherosclerosis in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis. A review considering preventive measures. *Pediatr Rheumatol*. 2016;14(1):3.
46. Burgner DP, Sabin M a., Magnussen CG, Cheung M, Sun C, Kähönen M, et al. Early childhood hospitalisation with infection and subclinical atherosclerosis in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):496–502.
  47. Rostampour N. Association between Vascular Endothelial Markers and Carotid Intima-Media Thickness in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Diagnostic Res [Internet]*. 2017;11(8):sc01-sc05.
  48. Gopalan K, Singh S, Vignesh P, Gupta A, Rohit M, Attri SV. Carotid Intima-Media Thickness and Lipid Profile in Children with Kawasaki Disease. *JCR J Clin Rheumatol*. 2018;0(0):1–5.

## TABLES

**Table 1.** General characteristics, clinical and socio-demographic data of children and adolescents with CHD undergoing invasive procedures, Florianopolis, 2017 (n =227)

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Age</b>		
5 to 12 years	164	72.2
13 to 18 years	63	27.8
<b>Sex</b>		
Female	119	52.4
Male	108	47.6
<b>Skin color</b>		
White	198	87.2
Others (black, yellow)	29	12.8
<b>Mother's education<sup>a</sup></b>		
≤ 10 years	96	42.7
> 10 years	129	57.3
<b>Income (wages)</b>		
≤ 1 wage <sup>b</sup>	152	67
> 1 wage	75	33
<b>Birth weight<sup>c</sup></b>		
SGA	43	21.1
AGA/LGA	161	78.9
<b>Use of medications</b>		
No	172	75.8
Yes	55	24.2
<b>Hospitalisation for infection</b>		
No	98	56.4
Yes	127	43.6
<b>Family history of coronary heart disease<sup>d</sup></b>		
No	174	78
Yes	49	22
<b>Congenital heart disease</b>		
Cyanotic	171	34.4
Acyanotic	56	65.6
<b>Complexity</b>		
Simple/moderate	181	79.7
Complex	46	20.3
<b>Cardiac procedure</b>		
Cardiac catheterisation	171	17.6
Surgery	56	82.4
<b>CPB</b>		
No	160	70.5
Yes	67	29.5
<b>Number of surgery</b>		
≤1 surgery	186	81.9
>2 surgery	41	18.1
<b>Time of post-operative</b>		
≤1 year	18	7.9
> 1 year	209	92.1

% percentage; n, sample number; SGA, small for gestational age; AGA, appropriate for gestational age; LGA, large for gestational age; CPB, cardiopulmonary bypass

<sup>a</sup> 2participants did not know inform <sup>b</sup> the Brazilian minimum wage in February 2017 -R\$295.00; <sup>c</sup> 23 participants did not know inform birth weight; <sup>d</sup> 4participants did not know inform.

**Table 2.** Description of the clinical, behavioral and nutritional data evaluated in children and adolescents with CHD undergoing invasive procedures, Florianopolis, 2017

<b>Variables</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Physical activity<sup>c</sup> (n=222)</b>		
Active (score 1 to 3)	10	4.5
Insufficiently active (score 4 to 5)	212	95.5
<b>Screen time (n=227)</b>		
<2 hours	119	47.6
≥2 hours	108	52.4
<b>Passive Smoke<sup>c</sup> (n= 224)</b>		
Yes	56	24.6
No	169	75.4
<b>SBP (n=227)</b>		
Desirable (≤ 90th percentile)	225	99.1
High (≥ 95th percentile)	2	0.9
<b>DBP (n=227)</b>		
Desirable (≤ 90th percentile)	225	99.1
High (≥ 95th percentile)	2	0.9
<b>BMI/A z-score<sup>d</sup> (n=225)</b>		
Normal weight (< +1)	181	80.1
Overweight/obesity (≥ +1)	44	19.6
<b>Waist circumference<sup>d</sup> (n=222)</b>		
Desirable	166	74.8
Abdominal obesity (≥ 75th percentile)	56	25.2
<b>Skinfolds<sup>a,d</sup>(n=220)</b>		
Desirable	213	96.8
Excess adiposity (> 2 score-z)	7	3.2
<b>Body fat % (n=219)</b>		
Desirable	161	73.5
Excessive fatness (>4quartile)	58	26.5
<b>Energy(n=227)</b>		
<4 quartile	171	75.3
≥4 quartile	56	24.7
<b>Total fat (n=227)</b>		
<4 quartile	170	74.9
≥4 quartile	57	25.1
<b>Saturated fat (n=227)</b>		
<4 quartile	171	75.3
≥4 quartile	56	24.7
<b>Polyunsaturated fat (n=227)</b>		
<4 quartile	170	74.9
≥4 quartile	57	25.1
<b>Monounsaturated fat (n= 227)</b>		
<4 quartile	170	74.9
≥4 quartile	57	25.1
<b>Trans fat (n=227)</b>		
<4 quartile	170	74.9

Continua...

<b>Variables</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Conclusão</b>		
≥4 quartile	57	25.1
<b>Carbohydrates (n=227)</b>		
<4 quartile	174	76.7
≥4 quartile	53	23.3
<b>Proteins (n=227)</b>		
<4 quartile	169	74.4
≥4 quartile	58	25.6
<b>Cholesterol (n=227)</b>		
<4 quartile	170	74.9
≥4 quartile	57	25.1
<b>Sodium (n=227)</b>		
<4 quartile	171	75.3
≥4 quartile	56	21.7
<b>Fibres (n=227)</b>		
< 1 quartile	170	74.9
≥ 1 quartile	57	25.1
<b>Added sugar (n=227)</b>		
<4 quartile	170	74.9
≥4 quartile	57	25.1
<b>hsPCR<sup>d</sup> (n=226)</b>		
Low/Moderate risk (<1 to 3 mg/L)	197	87.2
High risk (> 3 mg/L)	29	12.8
<b>Total Cholesterol (n=227)</b>		
Desirable (< 170 mg/dL)	223	98.2
High (≥200 mg/dL)	4	1.8
<b>LDL-C (n=227)</b>		
Desirable (< 110mg/dL)	212	93.4
High (> 130 mg/dL)	15	6.6
<b>HDL-C (n= 227)</b>		
Desirable (> 45mg/dL)	204	89.9
Low (<40mg/dL)	23	10.1
<b>Non-HDL-C (n=227)</b>		
Desirable (<120 mg/dL)	206	90.7
High (≥145 mg/dL)	21	9.3
<b>Triglycerides<sup>b</sup> (n=227)</b>		
Desirable <sup>b</sup>	212	93.4
High <sup>b</sup>	15	6.6
<b>Glucose (n=227)</b>		
Desirable (<100 mg/dL)	198	87.2
Borderline (>100 e <126 mg/dL)	29	12.8

%, relative frequency; n, absolute frequency; a, Fischer exact test; hs, hours; SBP, Systolic blood pressure, DBP, Diastolic blood pressure; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol, non-HDL-C, non-high-density lipoprotein cholesterol; glucose, fasting glycaemia; LDL-C= low-density lipoprotein-cholesterol; usCPR, ultrasensitive C-reactive protein

<sup>a</sup> z-score sum triceps and subscapular skinfold thickness was used according to age and sex; <sup>b</sup> triglycerides were classified according to the recommendation for the age group <9 years: desirable = <75 mg/dL; borderline 75–99 mg/dL; high ≥ 100 mg/dL and 10-19 years; desirable = <90 mg/dL; borderline 90–129 mg/dL; high ≥ 130 mg/dL; <sup>d</sup>patients did not respond; <sup>e</sup>patients did not allow to this evaluation.

**Table 3.** Bivariate associations between cIMT and cardiovascular risk factors in children and adolescents with CHD undergoing invasive procedures. Florianópolis, 2017

Determinant	Risk factors	Elevated cIMT	
		X <sup>2</sup>	p-value
<b>General characteristics, clinical and socio-demographic (n 227)</b>			
Age	> 13 years	0.70	0.40
Sex	Male	3.06	0.08
Skin colour	Black & Yellow	0.03	0.86
Mother's education	Less than 10 years	0.24	0.63
Income per capita	≤\$ 880 /people	0.31	0.58
Use of medications	Yes	0.05	0.94
Hospitalisation for bacterial infections	Yes	0.44	0.51
Family history of coronary heart disease	Yes	0.00	0.96
Birth weight	SGA	0.07	0.79
Congenital heart disease	Acyanotic	3.23	0.07
Cardiopathy complexity	Complex	0.24	0.62
Cardiac procedure	Cardiac surgery	5.45	0.05
Number of cardiac surgery	> 2 surgeries	2.82	0.09
CPB	Yes	4.52	0.04
Post-operative time	>1 year	0.62	0.43
<b>Cardiovascular risk factors (n 227)</b>			
SBP	HBP	2.30*	0.13 <sup>b</sup>
SBP	HBP	2.30*	0.13 <sup>b</sup>
hsPCR	>3 mg/L	0.97	0.32
Total Cholesterol	≥190 mg/dL	0.02	1.00 <sup>b</sup>
LDL-C	>130 mg/dL	2.57	0.12 <sup>b</sup>
HDL-C	< 40 mg/dL	0.73	0.66
Non-HDL-C	>145 mg/dL	3.71	0.05
Triglycerides	>130 mg/dL	2.57	0.12 <sup>b</sup>
Glucose	Borderline (>100 e < 126mg/dL)	1.90	0.17
BMI/A	Excessive weight	0.04	0.84
Waist circumference	Abdominal obesity	0.30	0.58
Skinfolds <sup>a</sup>	Excessive adiposity	0.31	0.58 <sup>b</sup>
Body fat	Excessive fatness	0.02	0.88
Physical Activity	Insufficiently active	4.62	0.05 <sup>b</sup>
Screen time	≥2 hours	0.98	0.32
Passive smoke	Yes	0.51	0.48
<b>Dietary consumption (n 227)</b>			
Total fats (grams)	≥4 quartile	1.23	0.27
Fibres (grams)	≥1 quartile	0.00	0.55
Sodium (milligrams)	≥4 quartile	0.44	0.50
Added sugar (grams)	≥4 quartile	0.04	0.85
Energy (Kcal/day)	≥4 quartile	3.26	0.07

CPB, cardiopulmonary bypass; PAC-C, Physical Activity Questionnaire for Children.; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; HBP = High blood pressure; BMI/A=body mass index for age; SGA= small for gestational age HDL-C = high-density lipoprotein-cholesterol, no-HDL-C = non-high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C= low-density lipoprotein-cholesterol. <sup>a</sup> z-score sum triceps and subscapular skinfold thickness was used according to age and sex; <sup>b</sup> Fischer exact test

**Table 4.** Multiple logistic regression of factors associated with elevated intima media thickness (> P97) in the group of children with CHD, undergoing invasive procedures. Florianopolis, 2017 (n= 227)

	Crude			Model 1 (R <sup>2</sup> = 0.125)			Model 2 (R <sup>2</sup> = 0.199)		
	OR	CI 95%	P- value	OR	CI 95%	P value	OR	CI95%	P- value
<b>Cardiac Procedure</b>									
Interventional catheterization	1.00			1.00			1.00		
Cardiac surgery	2.36	1.13; 4.92	0.02	2.93	1.33; 6.40	0.007	3.83	1.64; 8.97	0.002
<b>Congenital heart disease</b>									
Acyanotic	1.00			1.00			1.00		
Cyanotic	0.60	0.34; 1.05	0.07	0.33	0.17; 0.64	0.002	0.31	0.15; 0.65	0.002
<b>Number of cardiac surgery</b>									
One surgery	1.00			1.00			1.00		
More than one surgery	1.79	0.90; 3.55	0.10	3.09	1.30; 7.30	0.010	2.79	1.14; 6.84	0.03
<b>Hospitalisations for bacterial infections</b>									
No	1.00			1.00			1.00		
Yes	1.52	0.89; 2.59	0.12	1.65	0.94; 2.90	0.081	1.50	0.83; 2.72	0.18

n= number; OR, Odds Ratio; CI95%, 95% confidence intervals; Model 1-Without adjustment only variables related to congenital heart disease; Model 2-adjusted for physical activity, BMI/A, total fats, added sugar, triglycerides and income. Model 1: Homer and Lemeshow = 0.69, Model 2: Homer and Lemeshow = 0.92.

### 7.3 ARTIGO 3: RIGIDEZ ARTERIAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES PORTADORES DE CARDIOPATIA CONGÊNITA

#### **Rigidez arterial em crianças e adolescentes portadores de cardiopatia congênita**

##### **RESUMO:**

**OBJETIVO.** Determinar a presença de rigidez arterial em crianças e adolescentes portadores de cardiopatia congênita (CC) e a associação com condições clínicas e fatores de risco cardiovasculares.

**MÉTODOS:** Estudo transversal com crianças e adolescentes portadores de CC, com idade entre 5 e 18 anos. Foram avaliadas as condições socioeconômicas, dados clínicos, antropométricos, composição corporal, hábitos de vida, perfil lipídico, glicemia, proteína C-reativa (PCR) e velocidade de onda de pulso (VOP). Foi realizada análise descritiva das variáveis e análise covariância (ANCOVA) ajustada para sexo, idade e uso de anti-hipertensivos, para avaliar o comportamento da VOP entre os diferentes grupos de cardiopatia congênita. Para avaliação dos fatores de risco associados com VOP elevada (VOP > 97º percentil), realizou-se regressão logística binária, bem como regressão logística multivariada, passo a passo, retrógrada, por verossimilhança e não-dependente, adotando  $p < 0,05$ .

**RESULTADOS:** Foram avaliadas 222 crianças e adolescentes; destes, 51% eram do sexo feminino, 86,9% eram brancos e 73,8% tinham até 12 anos de idade. A prevalência VOP > 97º percentil entre os participantes do estudo foi de 62%. A análise de covariância revelou não haver diferença nas médias da VOP entre os diferentes grupos de cardiopatia congênita. Contudo, portadores de cardiopatias graves (RC = 0,32; CI<sub>95%</sub> = 0,15–0,69;  $p < 0,001$ ), e com PCR elevado (RC = 0,19; IC<sub>95%</sub> = 0,08–0,50;  $p < 0,001$ ), demonstraram menor chance de apresentar VOP elevada, enquanto aqueles com infecções de repetição (RC = 1,81; CI<sub>95%</sub> = 0,76–4,35;  $p = 0,03$ ) demonstraram maior chance de apresentar VOP elevada.

**CONCLUSÃO:** Na amostra analisada, crianças e adolescentes portadores de CC apresentam alta prevalência de rigidez arterial. Fatores de risco cardiovasculares tradicionais não demonstraram associação com a VOP, a qual apresentou ainda relação inversa com estado inflamatório. Fatores intrínsecos à própria cardiopatia parecem estar mais fortemente implicados na rigidez arterial do que o processo de aterosclerose em si. Sugere-se

futuros estudos prospectivos e multicêntricos para elucidar a fisiopatologia da rigidez arterial em portadores de cardiopatias congênitas.

**Palavras-chaves:** aterosclerose, rigidez arterial, velocidade de onda de pulso, fatores de risco, defeito congênito do coração

## INTRODUÇÃO

Com a evolução do tratamento das cardiopatias congênitas em todo o mundo, cresce a preocupação com as complicações cardíacas tardias, visando propiciar aos pacientes, maior sobrevida e melhor qualidade de vida. Estudos têm demonstrando que a aterosclerose é crescente em adultos portadores de cardiopatia congênita <sup>(1)</sup>, e está relacionada à mortalidade destes indivíduos <sup>(2,3)</sup>. A fim de prevenir estas complicações desde a infância, cresce o interesse sobre sinais precoces que possam orientar a prevenção destas complicações <sup>(4,5)</sup>.

Alguns métodos não invasivos, como a velocidade de onda de pulso (VOP), são capazes de avaliar a rigidez arterial, um importante preditor de mortalidade e morbidade cardiovascular em adultos <sup>(6)</sup>. Sabe-se que algumas doenças crônicas da infância, como a insuficiência renal e diabetes mellitus <sup>(5)</sup>, são doenças de alto risco para a aterosclerose na vida adulta e, que alterações na VOP são identificadas nestes pacientes desde a infância. Contudo, não foi identificado na literatura nenhum estudo que avaliou a associação entre os fatores de risco cardiovasculares e a VOP de crianças e adolescentes portadores de cardiopatia congênita. Isto é importante porque a avaliação de uma possível disfunção endotelial pode auxiliar na identificação de subgrupos de maior ou menor risco para a aterosclerose nesta população, o que pode subsidiar a tomada de decisão na intensidade da prevenção primária, em longo prazo, de crianças e adolescentes portadores de cardiopatia congênita. O objetivo deste estudo foi determinar a VOP em crianças e adolescentes portadores de cardiopatia congênita já corrigida e explorar a associação com condições clínicas e fatores de risco cardiovasculares.

## MÉTODOS

### **População e amostra**

Trata-se de um estudo transversal, em que foram convidados a

participar todos os portadores de cardiopatia congênita já corrigidos, total ou parcialmente, com idade entre 5 e 18 anos, atendidos no período de agosto a dezembro de 2016 em dois ambulatórios de Cardiologia Pediátrica de hospitais de referência, em Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. Foram considerados critérios de exclusão: 1) aqueles com condições clínicas que impediam a avaliação antropométrica, 2) portadores de síndromes genéticas, 3) outras doenças crônicas ou processos agudos nos 15 dias que antecediam a avaliação.

Após contato telefônico, aqueles que concordaram em participar foram distribuídos segundo datas para realização de entrevista, exame físico, exames de imagem e de análises clínicas. Apenas uma família se negou a participar do estudo. Os prontuários médicos de todos os participantes foram revisados após o término das entrevistas.

As entrevistas e exames foram realizados nos ambulatórios de cardiologia do Hospital Universitário (HU) e Laboratório de Antropometria do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), entre janeiro e julho de 2017. As informações referentes ao diagnóstico e tratamento das cardiopatias foram checadas nos prontuários de cada um dos participantes.

### **Informações referentes aos fatores de risco cardiovasculares**

#### *Informações sócio demográficas*

Foram coletados idade (em anos completos); sexo; etnia; renda per capita ; escolaridade da mãe (em anos de estudo completos); peso ao nascer (em gramas), classificados de acordo com Lubchenko, segundo tamanho para idade gestacional<sup>(7)</sup> e história familiar de doença coronariana precoce.

#### *Características da cardiopatia*

Foram investigados: diagnóstico (se cianóticas ou acianóticas); tipo de procedimento ao qual foi submetido (cateterismo intervencionista ou cirurgia); número de procedimentos; tipo de cirurgias (segundo necessidade ou não de circulação extracorpórea); complexidade da cardiopatia (categorizadas em simples/moderadas e graves)<sup>(13)</sup>; grupo de classificação da cardiopatia de acordo com a origem embrionária (segundo a décima classificação internacional de doenças (CID 10))<sup>(8)</sup>; tempo de pós operatório (em anos completos a partir da última intervenção ( $\leq 1$  ano e  $> 1$  ano)); uso de medicamentos (se sim ou não, e suas classes); e hospitalização por infecção (se sim ou não).

### *Estilo de vida*

Foi avaliado o nível de atividade física por meio do questionário *Physical Activity Questionnaire for Children* (PAQ-C) (se inativos ou ativos<sup>(9)</sup>); o tempo de tela referente ao tempo gasto com atividades como, assistir televisão ou utilizar computador, *tablets*, celulares e/ou jogos eletrônicos (considerado anormal se  $\geq 2$  horas por dia)<sup>(10)</sup>. Quanto ao tabagismo e fumo passivo, foi perguntado diretamente à criança/adolescente e ao responsável (se presente ou não).

### *Pressão arterial*

Foi realizada avaliação cardíaca e aferição da pressão arterial (PA), a qual foi aferida com esfigmomanômetro de mercúrio de acordo com *The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents*. Nos casos em que os níveis tensionais estavam acima do 95<sup>o</sup> percentil para sexo, idade e estatura, foram realizadas mais duas aferições em dias diferentes. Foi considerada hipertensão arterial quando os níveis tensionais [Pressão arterial sistólica (PAS) e /ou pressão arterial diastólica (PAD)], permaneceram acima do 95<sup>o</sup> percentil para sexo, idade e estatura nas três aferições<sup>(11)</sup>.

### *Antropometria e composição corporal*

O estado nutricional foi avaliado por meio das medidas de peso (em quilos- kg), estatura (em centímetro - cm), circunferência da cintura (cm) e avaliação da composição corporal. Com as medidas de peso e estatura foi calculado o índice de massa corpórea (IMC) pela fórmula:  $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Estatura (m}^2\text{)}$ , de acordo com referência de escore-z para crianças e adolescentes da Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>(12)</sup>. A medida de circunferência da cintura foi realizada e classificada de acordo com Fernandez, cujos pontos de corte são indexados por idade e sexo. Foi considerado excesso de adiposidade abdominal quando a medida da cintura  $\geq 75^{\circ}$  percentil<sup>(12)</sup>. A composição corporal foi avaliada por meio da pletismografia por deslocamento de ar (Bod Pod Body Composition System; COSMED® Concord, Califórnia, EUA), que foi realizada obedecendo as recomendações do fabricante<sup>(13)</sup>. O percentual de gordura corporal foi determinado utilizando a equação de Lohman para crianças e adolescentes<sup>(14)</sup>. Os pacientes foram categorizados em quartis; aqueles que apresentavam percentual de gordura no quartil superior foram considerados com excesso de adiposidade.

### *Perfil lipídico, glicemia e inflamação*

Foi realizado após coleta de sangue com as crianças em jejum de 10 horas pelo laboratório de análises clínicas, localizado nas dependências do Hospital Universitário, e consistiu em análise de: colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e triglicérides. Os níveis de CT e triglicérides foram determinados pelo método enzimático (Dimension®; Siemens). Os níveis de HDL-C foram determinados usando método direto, *in vitro*<sup>(15)</sup>. Os níveis de LDL-C foram calculados utilizando-se a fórmula de Friedewald -  $LDL-C = CT - [HDL-C + (TG/5)]$  em todos os estudados<sup>(16)</sup>, pois não houve TG superiores a 400 mg/dL. A fração não-HDL colesterol foi calculada pela subtração entre CT e HDL-C. Os valores de referência utilizados para interpretação dos lípidos foram extraídos do *Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents de 2011*<sup>(17)</sup>. A glicemia de jejum foi determinada por meio do método enzimático colorimétrico<sup>(18)</sup>. Os valores foram classificados de acordo com American Diabetes Association (ADA)<sup>(19)</sup>. Os níveis de Proteína C reativa (PCR) foram determinados por imunonefelometria, pelo método de alta sensibilidade<sup>(20)</sup> (risco baixo/moderado: < 3 mg/L e risco alto: ≥ 3 mg/L)<sup>(17)</sup>.

### *Velocidade de onda de pulso (VOP)*

A VOP foi obtida por meio da captura simultânea das ondas de pulso nas artérias carótida e femoral direitas utilizando o software (Complior®, Artech Medicale, França). Este verifica automaticamente a adequação das ondas de pulso e, em caso positivo, calcula a VOP pela razão entre a distância fúrcula-femoral e a defasagem temporal entre os dois pulsos. O exame foi realizado em sala climatizada, com o paciente em repouso na posição supina por cinco minutos e com vestimenta que permitisse o acesso aos pulsos femoral e carotídeo direitos. Inicialmente, foi realizada a medida da distância entre a fúrcula esternal e o pulso femoral com auxílio de uma fita métrica de 1 metro, com marcação em centímetros (cm). A VOP de cada criança foi determinada a partir da média feita automaticamente em 10 batimentos cardíacos em frequência cardíaca regular.

A VOP foi classificada em normal (< 97º percentil para idade e sexo) ou alterada (≥ 97º percentil para idade e sexo) de acordo com valores de referência para idade e sexo<sup>(21)</sup>. Este ponto de corte foi utilizado a fim de aumentar a especificidade deste desfecho, considerando a alta prevalência de dados alterados.

### **Análise Estatística**

Para o cálculo do tamanho da amostra, levou-se em consideração a prevalência desconhecida do desfecho (50%). Assim, para um grupo de aproximadamente 430 crianças e adolescentes com cardiopatia congênita, atendidos nos ambulatórios de cardiologia pediátrica dos hospitais envolvidos; considerou-se um erro amostral de 3% para mais e para menos, erro tipo  $\alpha$  de 5% e erro tipo  $\beta$  de 20%, resultando em 200 indivíduos. Acrescentou-se 15% para possíveis perdas ou recusas, resultando em 230 indivíduos.

Os dados foram armazenados e analisados no programa *spss* versão 23 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA,) do departamento de saúde coletiva da UFSC. A análise estatística incluiu a estatística descritiva, cálculo de frequências e intervalo de confiança de 95% (IC<sub>95%</sub>). Para avaliação da associação entre fatores de risco e o desfecho (VOP elevada), este foi categorizado em normal e alterado e avaliado por meio do teste de qui quadrado ou exato de Fischer, segundo tamanho dos grupos. Análise covariância (ANCOVA) ajustada para sexo, idade e uso de anti-hipertensivos, foi realizada para avaliar o comportamento da VOP entre os diferentes grupos de cardiopatia congênita. Para a determinação das variáveis associadas à VOP elevada, realizou-se regressão logística bivariada (razão de chances (RC) e IC<sub>95%</sub>) e multivariada, passo a passo, retrógrada, por verossimilhança e não-dependente para definir o modelo que melhor explicasse o desfecho. Para isso foram testadas as variáveis consideradas significativas ou marginalmente significativas ( $p < 0,25$ ) ou importantes para o modelo teórico. As variáveis que apresentaram multicolinearidade foram excluídas do model. Foi considerado nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

### **Aspectos éticos**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local sob número 1.877.783. Todos os participantes receberam informações pertinentes ao estudo e, após aceite, os pais ou responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e as crianças, adolescentes participantes, o Termo de Assentimento.

## **RESULTADOS**

Dos 233 indivíduos portadores de CC já submetidos à intervenção cirúrgica ou por cateterismo intervencionista, com idade

entre 5 e 18 anos incluídos no estudo, um paciente foi excluído por apresentar diagnóstico de síndrome nefrótica na semana da coleta de dados. Outros dez pacientes foram excluídos por qualidade insuficiente na captura das ondas de pulso, para leitura da VOP, totalizando 222 crianças e adolescentes. Destes, 51% eram do sexo feminino, 86,9% eram brancos e 73,8% tinha até 12 anos de idade. Mais da metade das mães tinham estudo fundamental completo e 67 % viviam com uma renda per capita familiar menor que um salário mínimo (R\$ 937,00 em fevereiro 2017).

Mais da metade dos pacientes eram portadores de cardiopatias acianóticas (64,9%) e 20% apresentavam diagnóstico de cardiopatia complexa grave. A maioria necessitou de cirurgia cardíaca para correção do defeito cardíaco (83%), sendo que destas, 71% necessitaram de circulação extracorpórea. Apenas 8,6% dos pacientes tinha menos de um ano de pós-operatório e nenhum paciente foi avaliado no período de pós-operatório imediato. No exame físico, apenas um paciente apresentou pressão arterial elevada e somente oito (3,6%) apresentavam cianose central ao exame clínico. Não houve prevalência relevante de dislipidemias e também nenhuma criança ou adolescente apresentou *diabetes mellitus*. A descrição das variáveis, bem como os valores da VOP de acordo com as características clínicas, metabólicas, antropométricas e comportamentais estão demonstrados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Distribuição dos valores médios e intervalos de confiança da velocidade de onda de pulso (VOP) em crianças e adolescentes portadores de cardiopatia congênita já submetidos à tratamento cirúrgico ou intervencionista. Florianópolis, 2017

		Amostra		Média VOP (m/s)	IC <sub>95%</sub>
		n	%		
<b>Total</b>		<b>222</b>	<b>100</b>	<b>5,24</b>	<b>4,99;5,49</b>
<b>Variáveis sociodemográficas</b>					
Sexo	Feminino	116	52,3	5,08	4,74;5,43
	Masculino	106	47,7	5,4	5,08;5,77
Faixa etária	< 13 anos	164	86,9	5,27	4,95;5,59
	≥ 13 anos	57	25,8	5,16	4,85;5,47
Renda per capita	≤ salário <sup>#</sup>	150	67,6	5,16	8,83;5,50
	> 1salário	72	32,4	5,39	5,05;5,73
Etnia	Branco	193	86,9	5,23	4,95;5,51
	Negro, pardo, amarelo	29	13,1	5,26	4,74;5,77

Continua...

		Amostra		Média VOP (m/s)	IC <sub>95%</sub>
		n	%		
<b>Conclusão</b>					
<b>Variáveis clínicas</b>					
Peso ao nascer <sup>a</sup> (gramas)	PIG	41	20,5	5,35	4,64;6,06
	AIG/GIG	159	79,5	5,18	4,90;5,45
Cardiopatia congênita	Cianótica	78	35,1	5,17	4,76;5,59
	Acianótica	144	64,9	5,22	4,88;5,55
Severidade da cardiopatia congênita	Simplex e moderada	175	78,8	5,15	4,86;5,46
	Complexo	47	21,8	5,37	4,77;5,96
Tipo de procedimento	Cateterismo terapêutico	37	16,7	5,09	4,40;5,77
	Cirurgia	185	83,3	5,23	4,94;5,51
Tempo de pós-operatório	Até 1 ano	19	8,6	4,58	3,61;5,56
	Mais de 1 ano	203	91,4	5,24	4,96;5,52
Internação por Infecção <sup>b</sup>	Não	120	54,5	5,37	5,30;5,72
	Sim	20	45,5	5,1	4,70;5,50
Número de cirurgia cardíaca	1 cirurgia	181	81,5	5,23	4,92;5,54
	Mais de 2 cirurgias	41	18,5	5,07	4,61;5,54
CEC	Não	159	71,6	5,17	4,87;5,48
	Sim	63	28,4	5,43	4,92;5,94
Uso de medicações	Não	55	24,6	5,23	4,63;5,82
	Sim	167	75,8	5,25	4,96;5,54
<b>Variáveis metabólicas e antropométricas</b>					
Colesterol total	Adequado ( $\leq 199$ mg/dL)	218	98,2	5,18	4,92;5,44
	Elevado ( $\geq 200$ mg/dL)	4	1,8	6,53	2,91;10,14
LDL-C	Adequado ( $\leq 129$ mg/dL)	207	93,2	5,22	4,96;5,48
	Elevado ( $> 130$ mg/dL)	15	6,8	5,42	4,43;4,41
HDL-C	Adequado ( $> 45$ mg/dL)	200	90,1	5,2	4,94;5,47
	Baixo ( $< 40$ mg/dL)	22	9,9	5,52	4,73;6,33
Não-HDL-C	Adequado ( $\leq 144$ mg/dL)	201	90,5	5,19	4,94;5,44
	Elevada ( $\geq 145$ mg/dL)	21	9,5	5,71	4,51;6,91
Triglicérides <sup>&amp;</sup>	Adequado <sup>e</sup>	208	93,7	5,21	4,95;5,47
	Elevado <sup>e</sup>	14	6,3	5,65	4,70;5,65
Glicemia	Adequado ( $< 100$ mg/dL)	193	86,9	5,22	4,95;5,49
	Limítrofe ( $> 100$ e $< 126$ mg/dL)	29	13,1	5,35	4,65;6,05
<b>Variáveis</b>					
PCR <sup>c</sup>	Risco baixo ( $< 3$ mg/L)	193	87,7	5,23	4,95;5,52
	Alto risco ( $> 3$ mg/L)	27	12,3	4,99	4,36;5,63
IMC/T <sup>d</sup>	Adequado	178	80,9	5,14	4,82;5,45
	Excesso de peso	42	19,1	5,64	5,24;6,04

Continua...

		Amostra		Média VOP (m/s)	IC 95%
		n	%		
<b>Conclusão</b>					
Circunferência cintura <sup>e</sup> (escore)	Adequado	162	74,7	5,18	4,86;5,49
	Obesidade central	55	25,3	5,46	4,99;5,93
Composição corporal ( <i>bod-pod</i> ) <sup>f</sup>	Adequado	162	74,8	5,2	4,88;5,53
	Excesso gordura	54	24,3	5,2	4,83;5,57
<b>Variáveis comportamentais</b>					
Tempo de tela	<2 horas	105	47,3	5,23	4,91;5,55
	≥2 horas	117	52,7	5,24	4,85;5,62
Atividade física (PAQC) <sup>g</sup>	Ativo	9	4,1	5,38	3,50-7,25
	Insuficientemente ativos	208	95,9	5,23	4,96-5,50
Fumo passivo <sup>h</sup>	Não	55	25	5,06	4,45;5,67
	Sim	165	75	5,31	5,03;5,60

**Legenda:** n=frequência absoluta; %=frequência relativa; a= 22pacientes não informaram; b= 2 pacientes não informaram; c=2 pacientes não realizaram o exame; d=2 não realizaram as medidas; e= 5 não realizaram medida; f= 8 pacientes não realizaram o exame; g= 5 pacientes não souberam informar; h= 2 pacientes não souberam informar. PIG=pequeno para a idade gestacional; #=salário mínimo brasileiro em fevereiro 2017 (937,00)&:triglicerídeos classificados pela faixa etária -0 a9 anos e 10 a 19 anos; IC 95%: intervalo de confiança AIG=adequado para a idade gestacional; GIG=grande para a idade gestacional; CEC= circulação extracorpórea.LDL-C: colesterol de baixa densidade; HDL-C: colesterol de alta densidade; não-HDL-C: não-colesterol de alta densidade; PCR proteína C reativa; IMC/I: índice de massa corpórea /idade; PAQC: Physical Activity Questionnaire for Children.

A Tabela 2 representa a distribuição da velocidade de onda de pulso do grupo avaliado, segundo a classificação de Weberruß quanto à idade e sexo (21). Observa-se que quase 80% dos pacientes apresentaram VOP no quartil superior para sua idade e sexo.

**Tabela 2.** Valores VOP em crianças e adolescentes de acordo com percentil para sexo e idade, Florianópolis, 2017

Percentil	N (%)
0-25	30 (13,5)
25-50	6 (2,7)
50-75	10 (4,5)
>75	176 (79,3)

**Legenda:** n: número absoluto; % percentual; Min.: valor mínimo; Max.: valor máximo. 1: Percentil de acordo com Weberruß, 2015.

A Tabela 3 mostra a análise da variância da VOP entre os grupos de cardiopatia congênita. Ainda que o grupo composto por pacientes com coarctação da aorta demonstraram valores médio da VOP superiores os demais grupos, a diferença não foi estatisticamente significativa, mesmo quando a análise foi ajustada para sexo e idade e uso de anti-hipertensivos.

**Tabela 3.** Análise de covariância da velocidade de onda de pulso (VOP) de pacientes de acordo com grupos de cardiopatias. Florianópolis, 2017 (n =222)

Cardiopatias congênitas	Bruta		Modelo Ajustado 1		Modelo Ajustado 2	
	Média (m/s)	IC <sub>95%</sub>	Média (m/s)	IC <sub>95%</sub>	Média (m/s)	IC <sub>95%</sub>
Defeitos conotruncais <sup>a</sup> , (n = 43)	4,98	4,33; 5,49	4,93	4,35; 5,51	5,04	4,41; 5,57
Defeitos do coxim endocárdico não conotruncais <sup>b</sup> e Doenças coração direito, (n =55)	5,06	4,57; 5,56	5,08	4,59; 5,57	5,07	4,56; 5,53
Coarctação da aorta <sup>c</sup> , (n = 35)	5,96	5,33; 6,59	5,96	5,33; 6,59	5,95	5,36; 6,59
CIV <sup>d</sup> / CIA <sup>e</sup> , (n = 63)	5,29	4,82; 5,75	5,28	4,81; 5,75	5,42	4,95; 5,89
Outras <sup>f</sup> , (n = 26)	4,04	4,31; 5,77	4,99	4,25; 5,72	5,10	4,42; 5,89

**Legenda:** Análise bruta, F= 1,80; p = 0,13; Modelo Ajustado 1 (sexo e idade), F = 1,78; p = 0,17; Modelo Ajustado 2 (idade, sexo e uso de anti-hipertensivo), F = 1,81; p= 0,37. IC<sub>95%</sub> = intervalo de confiança de 95%. Grupo de cardiopatias congênitas de acordo com CID-10: <sup>a</sup>= truncus arteriosus, janela aortopulmonar, transposição das grandes artérias, tetralogia de Fallot; <sup>b</sup>= defeito do septo atrioventricular total, parcial, intermediário, ventrículo único, síndrome de hipoplasia do ventrículo esquerdo, anomalia de Ebstein, atresia tricúspide, atresia pulmonar, estenose pulmonar; <sup>c</sup>= coarctação da aorta; <sup>d</sup>=comunicação interventricular; <sup>e</sup>=comunicação interatrial; <sup>f</sup>= outros diagnóstico não classificados nos grupos acima (8).

A Tabela 4 descreve a distribuição das razões de chances de cada variável analisada, quanto à sua distribuição entre VOP acima ou abaixo do 97<sup>o</sup> percentil. Encontrou-se associação com características inerentes a cardiopatia e nenhuma associação com fatores de risco cardiovasculares. Destaca-se que os portadores de cardiopatia congênita acianótica tiveram 2,76 vezes mais chance de apresentar VOP elevada do que os cianóticos, assim como pacientes que realizaram cirurgia cardíaca tiveram 2,63 vezes mais chances de ter VOP elevada do que os que corrigiram seus defeitos cardíacos pelo cateterismo cardíaco. Portadores de cardiopatias mais graves tiveram 0,28 vezes menos chance de apresentarem VOP elevada do que aqueles com cardiopatias de menor severidade. Pacientes com concentração de PCR >3 mg/L também mostraram proteção quanto a apresentar VOP elevada, ao apresentarem RC 0,18 em relação aos com PCR normal.

A Tabela 5 apresenta a regressão logística multivariada dos dados. Foi realizada com todas as variáveis que apresentaram valor de  $p < 0,25$  à análise bivariada, ou que foram consideradas de grande importância no modelo teórico. O modelo explicou 69,3 % dos casos. O índice de qualidade do modelo de Hosmer and Lemeshow foi de 0,92. Dos 222 participantes, 62 % apresentavam VOP acima do 97º percentil.

**Tabela 4.** Regressão Logística Univariada entre velocidade de onda de pulso e variáveis independentes em portadores de cardiopatias congênitas (n = 222), Florianópolis, 2017

		RC	IC 95%	p
<b>Variáveis sociodemográficas</b>				
Sexo	Masculino (vs. feminino)	1,07	0,62;1,84	0,8
Faixa etária	Adolescente (vs. criança)	0,97	0,52;1,80	0,92
Renda per capita <sup>a</sup>	≤ 1 salário (vs. >1 salário)	1,07	0,60;1,90	0,82
Etnia	Não branco (vs. Branco)	1	0,45;2,24	0,99
<b>Variáveis clínicas</b>				
Peso ao nascer <sup>f</sup>	PIG (vs. AIG/GIG)	0,9	0,42;1,94	0,35
Cardiopatía congênita	Acianótico (vs. cianótico)	3,76	1,64;8,65	<b>&lt;0,00</b>
Complexidade da cardiopatía	Grave (vs simples e moderada)	0,28	0,12;0,61	<b>&lt;0,00</b>
Tipo de procedimento	Cirurgia (vs. Cateterismo)	3,63	1,02;12,94	<b>0,04</b>
Tempo de pós-operatório	>1 ano (≤ 1 ano)	1,61	0,54;4,76	0,39
Infecção bacteriana por repetição	Sim (vs. Não)	1,62	0,76;3,45	0,21
Número de cirurgia cardíaca	>2 cirurgias (vs. 1 cirurgia)	1,76	0,71;4,35	0,22
CEC	Sim (vs. Não)	0,86	0,30;2,47	0,78
Histórico familiar para DCV	Positivo (vs. negativo)	1,52	0,63;3,68	0,36
PAS	Elevada (vs. normal)	0,72	0,03;17,85	0,84
PAD	Elevada (vs. normal)	0,72	0,03;17,85	0,84
<b>Variáveis metabólicas e antropométricas</b>				
Colesterol total	Elevado (vs. adequado)	1,84	0,90;18,02	0,6
LDL-C	Elevado (vs. adequado)	0,77	0,04;14,83	0,86
HDL-C	Baixo (vs. adequado)	1,08	0,31;3,77	0,9
Não-HDL-C	Elevada (vs. adequado)	0,99	0,35;2,55	0,98
Triglicérides <sup>e</sup>	Elevado <sup>e</sup> (vs. adequado)	1,58	0,25;10,12	0,63
Glicemia	Limítrofe (vs. adequado)	0,54	0,18;1,63	0,28
PCR <sup>b</sup>	Risco (vs. risco baixo e moderado)	0,18	0,06;0,57	<b>&lt; 0,00</b>
IMC/T <sup>c</sup>	Excesso de peso (vs. adequado)	2,39	0,69;8,21	0,17
Circunferência cintura <sup>d</sup>	Obesidade central (vs adequado)	0,59	0,18;1,94	0,38
Composição corporal <sup>e</sup>	Excesso de gordura (vs. adequado)	4,18	0,41;42,24	0,22

Continua...

		RC	IC 95%	p
<b>Conclusão</b>				
<b>Variáveis comportamentais</b>				
Tempo de tela	>2 horas (vs. ≤2 horas)	1,65	0,94;2,90	0,08
Atividade física <sup>g</sup>	Insuficientemente ativos (vs. ativos)	0,37	0,07;1,85	0,39
Fumo passivo <sup>h</sup>	Sim (vs. Não)	1,39	0,75;2,59	0,3

Legenda: RC: razão de chances; IC 95%: intervalo de confiança 95%; PIG, pequeno para a idade gestacional; AIG=adequado para idade gestacional; GIG=grande para idade gestacional; CEC= cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea; PAS: pressão arterial sistólica ; PAD: pressão arterial diastólica; DCV: doença cardiovascular; PAQC; <sup>a</sup>=salário mínimo brasileiro em fevereiro 2017 (937,00); <sup>b</sup>= 2 não realizaram este exame; <sup>c</sup>=2 não realizaram as medidas; <sup>d</sup>=5 não realizaram a medida ; <sup>e</sup>=8 não realizaram pletismografia por descolamento de ar; <sup>f</sup>=22 participantes não sabiam informar; <sup>g</sup>= 5 não souberam informar; <sup>h</sup>= 2 não souberam informar.

**Tabela 5.** Regressão logística múltipla dos fatores associados à velocidade de onda de pulso (VOP) alterada em crianças e adolescentes com cardiopatia congênita previamente submetidos a procedimento cardíaco, Florianópolis, Santa Catarina, 2017 (n=222)

Variáveis exposição	RC	IC 95%	p
<b>PCR</b>			
Até 3mg/L	1.00		
≥ 3 mg/L	0.19	0,08-0,50	0.001
<b>Internação por infecção</b>			
Não	1.00		
Sim	1,93	1,04-3,57	0.004
<b>Grau severidade Cardiopatia</b>			
Leve/moderada	1.00		
Grave	0,32	0,15-0,69	0.004
<b>Número de cirurgias</b>			
Até 1 cirurgia	1.00		
2 ou mais cirurgias	1.82	0,76-4,35	0.18

Legenda: RC razão de chances; IC 95%: intervalo de confiança 95%; R<sup>2</sup> 0,16; Homer and Lemeshow = 0,92

## DISCUSSÃO

Ainda há poucos estudos sobre VOP em crianças e adolescentes portadores de cardiopatia congênita, e este é o primeiro estudo que descreve a associação entre rigidez arterial e os fatores de risco cardiovasculares e as características clínicas da cardiopatia. Destaca-se neste estudo a prevalência de 62% de VOP acima do 97<sup>o</sup> percentil para idade e sexo e a associação com determinantes clínicos, como

internações prévias por infecção, grau de severidade da cardiopatia, assim como a surpreendente associação negativa com PCRus elevada, o que demonstra um comportamento bastante distinto das outras doenças inflamatórias ou fatores de risco cardiovasculares na infância.

A VOP tem sido utilizada em crianças e adolescentes portadores de algumas cardiopatias, como a transposição das grandes artérias, a Tetralogia de Fallot, cardiopatias tipo coração univentricular e a coarctação da aorta, a fim de demonstrar a presença de rigidez arterial. Os autores destes estudos alegam que alterações funcionais - como a rigidez arterial - podem interferir no manejo cirúrgico e no desenvolvimento de insuficiência cardíaca na vida adulta destes grupos específicos<sup>(23-25)</sup>.

O enrijecimento arterial é um processo complexo, e envolve a interação de vários mecanismos que atuam em conjunto, além sofrerem ação de fatores extrínsecos e hemodinâmicos<sup>(4)</sup>. Assim, um grande número de fatores pode coexistir e justificar o aumento da VOP em algumas cardiopatias congênitas. Estudos histopatológicos com fragmentos da aorta ascendente de pacientes com Tetralogia de Fallot, por exemplo, mostram a presença de alterações na camada média arterial, com sinais de necrose, fibrose e fragmentação da elastina<sup>(26)</sup>. Outros estudos relatam aumento do colágeno e menos células musculares lisas na aorta de pacientes com coarctação da aorta, podendo contribuir para piora da complacência arterial<sup>(27)</sup>.

Alguns estudos relatam a presença de rigidez arterial entre crianças e adultos no pós-operatório tardio de coarctação da aorta<sup>(23-24,28)</sup>. Quando realizada a análise de covariância (ANCOVA) dos dados do grupo estudado, pôde-se observar que o valor médio da VOP (5,96 m/s) entre os portadores de coarctação da aorta corrigida foi o mais elevado entre os diferentes grupos de cardiopatias. Contudo, a diferença das médias entre os grupos não foi estatisticamente significativa, tanto na análise bruta, quanto na análise ajustada para sexo, idade e uso de anti-hipertensivos. Tendo em vista que, outros estudos demonstraram que o uso de algumas medicações (  $\beta$ -bloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e espinonolactona), pode influenciar diretamente a rigidez arterial, diminuindo os valores da VOP, este efeito foi controlado com o ajuste o modelo<sup>(6)</sup>.

A associação da aterosclerose com alterações na VOP em outras enfermidades já é bastante conhecida, tanto que a VOP é considerada o método de escolha para avaliação da rigidez arterial e importante marcador de risco cardiovascular<sup>(29)</sup>. Apesar da exploração minuciosa dos fatores de risco cardiovasculares, nenhum fator de risco tradicional

demonstrou associação com elevação da VOP na amostra estudada. Estudos longitudinais como o de Bogalusa e o *The Cardiovascular Risk in Young, Finns Study* demonstraram que a presença de fatores de risco cardiovasculares na infância é preditor do aparecimento de VOP elevada na vida adulta<sup>(30-31)</sup>. Considerando que o processo de rigidez arterial é lento e progressivo, e que aparece antes mesmo do diagnóstico da aterosclerose - determinando, por sua vez, mais forte agressão de órgãos-alvo pelo aumento do *shear stress* - e que mais da metade da presente amostra possui a VOP acima do 97<sup>o</sup> percentil, pode-se supor que crianças com cardiopatia congênita, em decorrência da sua doença de base, podem apresentar alto risco para aterosclerose na vida adulta.

Se por um lado, os fatores de risco cardiovasculares não apresentaram associação com a rigidez arterial neste grupo, por outro, as características clínicas da cardiopatia apresentaram associação positiva com a rigidez arterial. Portadores de cardiopatia acianótica apresentaram maiores valores da VOP que os portadores de cardiopatia cianótica. Autores sugerem que portadores de cardiopatias cianóticas estejam protegidos da aterosclerose<sup>(32-34)</sup>; por outro lado, outros autores demonstram que a hipóxia crônica poderia ser causa de disfunção endotelial e assim determinar maior rigidez arterial<sup>(35)</sup>. A realização de cirurgia cardíaca também está associada aos valores mais elevados da VOP nesta amostra, considerando que a isto leva a um insulto direto ao endotélio arterial em muitas cardiopatias, seja pela manipulação, pela liberação de mediadores inflamatórios ou até pela modificação na geometria arterial. Isso explicaria valores elevados da VOP após a correção cirúrgica em defeitos como a transposição das grandes artérias e coarctação da aorta<sup>(36-37)</sup>. Embora a cirurgia promova insultos maiores sobre o endotélio, Sarkola et al., encontraram valores mais elevados da VOP em portadores de coarctação da aorta cujo tratamento ocorreu com a colocação de *stents*, o que contribui ainda mais para a rigidez arterial deste vaso e demonstra a falta de consenso sobre a fisiopatologia da rigidez arterial nestes pacientes<sup>(38)</sup>.

No grupo estudado, ser portador de cardiopatia complexa parece determinar menor chance de apresentar VOP elevada. Talvez isto esteja relacionado ao fato de que pacientes com cardiopatia como as conotrunciais, por exemplo, têm seus defeitos corrigidos no período neonatal; assim, nestes pacientes mais graves e com cirurgias mais precoces, a VOP pode estar menor por ser associada a disfunção endotelial por insultos mais recentes<sup>(39-40)</sup>.

Na mesma análise, portadores de infecção de repetição parecem ter maior risco de apresentar VOP elevada. Já é consenso que as

doenças infecciosas podem contribuir para o aparecimento da aterosclerose, mediada pela inflamação do endotélio e consequente disfunção endotelial, demonstrada por outro método de avaliação da rigidez arterial, a dilatação mediada pelo fluxo (FMD)<sup>(41)</sup>. Estudos com pacientes com infecção aguda confirmam estes achados por meio da avaliação da VOP, mostrando haver relação da causa-efeito entre inflamação sistêmica aguda e disfunção endotelial, confirmando a relação da VOP com diferentes insultos<sup>(40,42-43)</sup>.

Evidências sugerem que as doenças inflamatórias estejam associadas com rigidez arterial e a sua progressão para a aterosclerose, com isso torna-se difícil explicar que no grupo estudado pacientes com PCR mais elevado estejam protegidos da rigidez arterial. Nagano et al., demonstraram que na população geral adulta, a VOP está relacionada de forma independente com PCR, de forma que os valores da PCR foram mais elevados, quanto mais elevados os valores da VOP ( $p= 0,01$ )<sup>(44)</sup>. Em outro estudo Mahmud e Feely, estudaram a associação de alguns marcadores inflamatórios como a PCR, fator de necrose tumoral (TN  $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6), com a VOP em adultos portadores de hipertensão arterial essencial e verificaram que destes marcadores, a PCR está associada positivamente à VOP<sup>(45)</sup>. Assim, sugere-se fortemente novos estudos longitudinais sobre a relação entre inflamação, disfunção endotelial e aterosclerose nos portadores de cardiopatias congênitas, desde a infância até a idade adulta, onde elevam-se os riscos de eventos aterotrombóticos.

Assim, apesar de, em outros grupos de pacientes a VOP elevada ser relacionada com a disfunção endotelial inerente ao processo aterosclerótico, ligado à idade e degeneração das fibras elásticas causadas pelo estresse hemodinâmico repetitivo e prolongado<sup>(31)</sup>, neste grupo específico parece de fato que, além de fatores hemodinâmicos do sistema circulatório e aspectos metabólicos já descritos previamente, outros fatores embriológicos ou relacionados à história natural da formação cardíaca envolvendo a formação do colágeno, deformidades das camadas musculares arteriais, acrescidas do insulto cirúrgico possam ser fortemente implicados na rigidez arterial nesta população<sup>(46-47)</sup>. Contudo, estes fatores não foram avaliados no presente estudo.

Independentemente do que leve ao aumento da VOP em crianças com cardiopatia congênita, a presença desta alteração neste grupo é alta e revela que a rigidez arterial está presente entre os portadores de cardiopatia congênita desde a infância. Assumindo o processo biológico de envelhecimento, é possível que a rigidez arterial aumente, de forma que o acréscimo de fatores de risco cardiovasculares possa contribuir

ainda mais para o processo aterosclerótico. Assim, o monitoramento e ações de prevenção primária na infância devem ser foco no seguimento destes pacientes por parte das equipes que os seguem desde o diagnóstico inicial da cardiopatia congênita.

Encontrou-se como limitações do estudo ser de natureza transversal, não podendo determinar causalidade para os seus achados, de forma que não podemos afirmar qual a real influência das variáveis investigadas sobre a cardiopatia congênita e a VOP. Em que pese ser a maior amostra publicada de VOP em cardiopatas congênitos, a heterogeneidade da amostra faz com que os subgrupos de cardiopatia não estejam plenamente representados, o que limita a realização de algumas subanálises. Mesmo perante estas evidências, destaca-se a identificação de alta prevalência de rigidez arterial em praticamente todos os grupos de cardiopatias, mais relacionados a fatores intrínsecos da cardiopatia em si. Desta forma, sugere-se que, a VOP possa não ser um bom marcador de aterosclerose subclínica nestes pacientes e sim um sinal de alteração da complacência vascular. Estudos prospectivos necessitam ser realizados para melhor elucidar a fisiopatologia associada a este fenômeno e o significado clínico das associações encontradas em longo prazo, além de testar outros métodos de avaliação da função endotelial, como marcadores humorais ou funcionais.

## Referências:

1. Lui GK, Fernandes S, McElhinney DB. Management of cardiovascular risk factors in adults with congenital heart disease. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2014 Dec 19 [cited 2015 Sep 21];3(6):e001076. Available from: <http://jaha.ahajournals.org/cgi/content/long/3/6/e001076>
2. Fedchenko M, Mandalenakis Z, Rosengren A, Lappas G, Eriksson P, Skoglund K, et al. Ischemic heart disease in children and young adults with congenital heart disease in Sweden. *Int J Cardiol* [Internet]. 2017;248:143–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.120>
3. Yalonetsky S, Horlick EM, Osten MD, Benson LN, Oechslin EN, Silversides CK. Clinical characteristics of coronary artery disease in adults with congenital heart defects. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013;164(2):217–20. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.07.021>

4. Savant JD, Furth SL, Meyers KEC. Arterial Stiffness in Children : Pediatric Measurement and Considerations. *pulse*. 2015;2:69–80.
5. Šuláková T, Feber J, Strnadel J, Pavlíček J, Obermannová B, Petruželková L, et al. The importance of pulse wave velocity measurement in paediatric population with an increased risk of cardiovascular diseases – Type 1 diabetes and chronic kidney disease. *Cor Vasa*. 2016;58(6):e623–30.
6. Dohaie A, Taghavi S, Amin A, Rahimi S, Naderi N. Does aortic pulse wave velocity have any prognostic significance in advanced heart failure patients? *J Cardiovasc Thorac Res* [Internet]. 2017;9(1):35–40. Available from: [http://journals.tbzmed.ac.ir/JCVTR/Abstract/JCVTR\\_15933\\_20161210072534](http://journals.tbzmed.ac.ir/JCVTR/Abstract/JCVTR_15933_20161210072534)
7. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* [Internet]. 1963 Nov;32:793–800. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14075621>
8. Liu S, Joseph KS, Luo W, León JA, Lisonkova S, Van Den Hof M, et al. Effect of folic acid food fortification in Canada on congenital heart disease subtypes. *Circulation*. 2016;134(9):647–55.
9. Crocker PRE, Bailey DA, Faulkner RA, Kowalski KC, McGrath R. Measuring general levels of physical activity [Internet]. Vol. 29, *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1997. p. 1344–9. Available from: <http://gateway.isiknowledge.com/gateway/Gateway.cgi?GWVersion=2&SrcAuth=ResearchSoft&SrcApp=EndNote&DestLinkType=FullRecord&DestApp=WOS&KeyUT=WOS:A1997YA73600011>
10. NIH. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Natl Institutes Heal*. 2005;05–5267:1–60.
11. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Vol. 854, *World Health Organization technical report series*. 1995. p. 1–452.
12. Fernández JR, Bohan Brown M, López-Alarcón M, Dawson JA,

- Guo F, Redden DT, et al. Changes in pediatric waist circumference percentiles despite reported pediatric weight stabilization in the United States. *Pediatr Obes.* 2017;12(5):347–55.
13. Tracking BPBC. Operator's Manual. PN#2102946. Rev F. 2004;
  14. Lohman. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1988.
  15. Riafai N, Warnick GR DM. Handbook of lipoprotein testing. 1997.
  16. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499–502.
  17. Articles S, Heart N. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics* [Internet]. 2011;128(Supplement):S213–56. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2009-2107C>
  18. Srinivasan, Vijay;Pamula, V;Fair R. An integrated digital microfluidic lab-on-a-chip for clinical diagnostics on human physiological fluids. *Lab Chip.* 2004;4(4):310–315.
  19. American Diabetes Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2017 Nov 8];40(Suppl 1):S11–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27979889>
  20. Ledue TB, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clin Chem* [Internet]. 2003 Aug;49(8):1258–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12881440>
  21. Weberruß H, Pirzer R, Birgit B, Elmenhorst, JuliaDalla R, Netz H, Oberhoffer R. Increased intima-media thickness is not associated with stiffer arteries in children. *Atherosclerosis.* 2015;242:48–55.
  22. 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.
23. de Divitiis M, Pilla C, Kattenhorn M, Zadinello M, Donald a., Leeson P, et al. Vascular dysfunction after repair of coarctation of the aorta: Impact of Early Surgery. *Circulation [Internet]*. 2001;104(Supplement 1):I-165-I-170. Available from: [http://circ.ahajournals.org/content/104/suppl\\_1/I-165.long](http://circ.ahajournals.org/content/104/suppl_1/I-165.long)
  24. Mivelaz Y, Leung MT, Zadorsky MT, De Souza AM, Potts JE, Sandor GGS. Noninvasive Assessment of Vascular Function in Postoperative Cardiovascular Disease (Coarctation of the Aorta, Tetralogy of Fallot, and Transposition of the Great Arteries). *Am J Cardiol [Internet]*. 2016;118(4):597–602. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.05.055>
  25. Trojnarzka O, Szczepaniak-Chicheł L, Gabriel M, Bartczak-Rutkowska A, Rupa-Matysek J, Tykarski A, et al. Arterial stiffness and arterial function in adult cyanotic patients with congenital heart disease. *J Cardiol [Internet]*. 2017;70(1):62–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2016.09.003>
  26. Warnes CA, Child JS. Aortic Root Dilatation After Repair of Tetralogy of Fallot Pathology From the Past? *Circ J [Internet]*. 2002 [cited 2018 Jul 21];106:1310–1. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/106/11/1310>
  27. Gardiner HM, Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O, et al. Arterial reactivity is significantly impaired in normotensive young adults after successful repair of aortic coarctation in childhood. *Circulation*. 1994;89(4):1745–50.
  28. Meyer AA, Joharchi MS, Kundt G, Schuff-Werner P, Steinhoff G, Kienast W. Predicting the risk of early atherosclerotic disease development in children after repair of aortic coarctation. *Eur Heart J*. 2005;26(6):617–22.
  29. Storch AS, Dario De Mattos J, Alves R, Dos I, Galdino S, Naly H, et al. Métodos de Investigação da Função Endotelial: Descrição e suas Aplicações Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications. *Int J Cardiovasc Sci [Internet]*. 2017;30(3):e130–7. Available from:

782X2010001500025&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt%0Ahttp://www.scielo.br/pdf/ijcs/v30n3/pt\_2359-4802-ijcs-30-03-0262.pdf

30. Koivistoinen T, Hutri-Kähönen N, Juonala M, Aatola H, Kööbi T, Lehtimäki T, et al. Metabolic syndrome in childhood and increased arterial stiffness in adulthood - The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Ann Med*. 2011;43(4):312–9.
31. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Childhood Blood Pressure as a Predictor of Arterial Stiffness in Young Adults: The Bogalusa Heart Study. *Hypertension*. 2004;43(3):541–6.
32. Duffels MG, Mulder KM, Trip MD, de Groot E, Gort J, van Dijk AP, et al. Atherosclerosis in Patients With Cyanotic Congenital Heart Disease. *Circ J*. 2010;74(7):1436–41.
33. Fyfe A, Perloff JK, Niwa K, Child JS, Miner PD. Cyanotic congenital heart disease and coronary artery atherogenesis. *Am J Cardiol* [Internet]. 2005 Jul 15 [cited 2015 Apr 24];96(2):283–90. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000291490500665X>
34. Tarp JB, Jensen AS, Engstrøm T, Holstein-Rathlou N-H, Søndergaard L. Cyanotic congenital heart disease and atherosclerosis. *Heart*. 2017;103:897–900.
35. Tomkiewicz-Pajak L, Dziedzic-Oleksy H, Pajak J, Olszowska M, Kolcz J, Komar M, et al. Arterial stiffness in adult patients after Fontan procedure. *Cardiovasc Ultrasound* [Internet]. 2014;12(1):15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24716671>
36. Agnoletti G, Ou P, Celermajer DS, Boudjemline Y, Marini D, Bonnet D, et al. Acute angulation of the aortic arch predisposes a patient to ascending aortic dilatation and aortic regurgitation late after the arterial switch operation for transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2008 Mar 1 [cited 2018 Jul 21];135(3):568–72. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002252230701728X>
37. Ou P, Celermajer DS, Jolivet O, Buyens F, Herment A, Sidi D, et al. Increased central aortic stiffness and left ventricular mass in

- normotensive young subjects after successful coarctation repair. *Am Heart J*. 2008;155(1):187–93.
38. Sarkola T, Manlhiot C, Slorach C, Bradley TJ, Hui W, Mertens L, et al. Evolution of the Arterial Structure and Function From Infancy to Adolescence Is Related to Anthropometric and Blood Pressure Changes. *Arter Thromb Vasc Biol*. 2012;32:2516–24.
  39. Grover S, Lou PW, Bradbrook C, Cheong K, Kotasek D, Leong DP, et al. Early and late changes in markers of aortic stiffness with breast cancer therapy. *Intern Med J* [Internet]. 2015 [cited 2018 Jul 28];45(2):140–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/imj.12645>
  40. Yersal Ö, Eryilmaz U, Akdam H, Meydan N, Barutca S. Arterial Stiffness in Breast Cancer Patients Treated with Anthracycline and Trastuzumab-Based Regimens. *Cardiol Res Pract*. 2018;2018:1–6.
  41. Charakida M, Donald AE, Terese M, Leary S, Halcox JP, Ness A, et al. Endothelial dysfunction in childhood infection. *Circulation*. 2005;111(13):1660–5.
  42. Vlachopoulos C, Dima I, Aznaouridis K, Vasiliadou C, Ioakeimidis N, Aggeli C, et al. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. *Circulation*. 2005;112(14):2193–200.
  43. Charakida M, Loukogeorgakis SP, Okorie MI, Masi S, Halcox JP, Deanfield JE, et al. Increased arterial stiffness in HIV-infected children: Risk factors and antiretroviral therapy. *Antivir Ther*. 2009;14(8):1075–9.
  44. Nagano M, Nakamura M, Sato K, Tanaka F, Segawa T, Hiramori K. Association between serum C-reactive protein levels and pulse wave velocity: A population-based cross-sectional study in a general population. *Atherosclerosis*. 2005;180(1):189–95.
  45. Mahmud A, Feely J. Arterial Stiffness Is Related to Systemic Inflammation in Essential Hypertension Downloaded from. *Hypertension* [Internet]. 2005 [cited 2018 Jul 21];46. Available from: <http://www.hypertensionaha.org>
  46. Grotenhuis HB, Ottenkamp J, Fontein D, Vliegen HW, Westenberg JJM, Kroft LJM, et al. Aortic Elasticity and Left Ventricular

Function after Arterial Switch Operation: MR Imaging—Initial Experience. *Radiology* [Internet]. 2008;249(3):801–9. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2492072013>

47. Voges I, Kees J, Jerosch-Herold M, Gottschalk H, Trentmann J, Hart C, et al. Aortic stiffening and its impact on left atrial volumes and function in patients after successful coarctation repair: A multiparametric cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2016;18(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12968-016-0278-6>



## 8 CONCLUSÕES

### 8.1 LIMITAÇÕES E PONTOS FORTES DO ESTUDO

Tendo em vista o fato de ser um estudo de delineamento transversal, que nos indica apenas associações, não sendo possível determinar a temporalidade causal das variáveis do estudo, sugere-se cautela na interpretação e análise dos resultados, pois mesmo com as hipóteses que tenham surgido, estudos longitudinais se fazem necessários a fim de confirmar os resultados aqui encontrados. Além disto, apesar da amostra ser representativa do universo de cardiopatias congênitas, com a inclusão de todos os tipos de cardiopatia, temos poucos artigos sobre o assunto, para que se possa referenciar e reforçar os achados. Ao mesmo tempo que contempla os mais diversos tipos de cardiopatia congênita, esta heterogeneidade da amostra pode ter consequências negativas sobre o poder estatístico das análises. Além disto, os critérios para avaliação dos desfechos estudados para crianças, e principalmente para crianças com cardiopatia congênita, ainda são limitados e não testados de forma longitudinal, de forma que, para amenizar este possível viés de aferição, foram utilizados os critérios internacionais mais aceitos para cada parâmetro, de acordo com faixa etária estudada. A determinação da EMIC e da VOP em crianças é recente, e feita por meio de grupos específicos ou transversais, em populações restritas. Não há estudos longitudinais que possibilitem a confirmação de que os pontos de corte atualmente utilizados realmente predizem risco de eventos cardiovasculares em adultos, de forma que por ter no grupo estudado, alta prevalência de valores alterados de EMIC e VOP, quando comparados às crianças saudáveis, utilizamos o percentil 97o afim de aumentar ao máximo a especificidade dos diagnósticos.

Outra limitação encontrada, foi a recusa de algumas crianças para realizar certos procedimentos como a medida da circunferência da cintura, das dobras cutâneas, estatura e a pletismografia. Para amenizar esta limitação, optou-se por fazer as análises sem estas medidas, porém sem a retirada do paciente do estudo, tomando cuidado a fim de trabalhar com dados faltantes. O mesmo cuidado, foi necessário ao trabalhar com as informações contidas nos registros dos prontuários hospitalares de cada participante, pois algumas informações não

estavam devidamente registradas, sendo também consideradas dados faltantes.

Apesar destas limitações, este é o primeiro estudo a avaliar a aterosclerose subclínica em crianças portadoras das mais diferentes formas de cardiopatias congênitas e apresenta alguns pontos fortes que merecem ser elencados, como, a abrangência dos fatores de risco cardiovasculares, que embora não tenham apresentado significância estatística foram cuidadosamente pesquisados, nos mais variados aspectos: sociodemográficos, clínicos, nutricionais, sedentarismo, atividade física, marcadores bioquímicos e endoteliais; possui amostra representativa, com cálculo baseado em premissa relevante, sendo a maior amostra conhecida sobre o tema, com crianças e adolescentes de 2 hospitais de referência para o estado de Santa Catarina; é o primeiro estudo a verificar a associação dos parâmetros clínicos, nutricionais e comportamentais com aterosclerose subclínica em crianças e adolescentes portadores de cardiopatia congênita, demonstrando para os cardiologistas e clínicos que este grupo de pacientes necessita um novo olhar, focado na prevenção da doença cardiovascular na vida adulta e não só no tratamento do defeito estrutural do coração.

A partir dos resultados encontrados se pôde confirmar a primeira hipótese do estudo, pois as crianças estudadas apresentaram alta prevalência de aterosclerose subclínica, seja pelos resultados da EMÍc, seja pelos resultados da VOP, confirmando que crianças e adolescentes com cardiopatia congênita apresentam risco de desenvolver aterosclerose prematuramente. No entanto, a EMÍc se mostrou um marcador mais confiável para avaliação da aterosclerose subclínica nesta população, apresentando forte associação com os fatores clínicos e intrínsecos da própria cardiopatia. A avaliação da rigidez arterial por meio da velocidade de onda de pulso neste grupo de pacientes revela que nos pacientes com cardiopatia congênita a gênese do enrijecimento arterial pode depender de outros fatores muito mais precoces, que iniciam desde a formação do endotélio destes corações malformados, até a agressão endotelial por insultos externos que darão origem à aterosclerose subclínica, de forma que não se pode afirmar que a VOP nos portadores de cardiopatia congênita possa ser considerada um marcador para a aterosclerose subclínica de forma isolada.

Já a segunda hipótese foi confirmada parcialmente, pois por mais que as variáveis sociodemográficas, nutricionais, comportamentais, clínicas e humorais tenham sido cuidadosamente pesquisadas, apenas excesso de peso apresentou associação com a inflamação e os determinantes clínicos relacionados à própria doença apresentaram

associação independente com inflamação e aterosclerose subclínica nos modelos testados. Na tentativa de determinar as variáveis preditoras que impactaram na EMic elevada, observou-se que o ser portador de cardiopatia acianótica, ter a cardiopatia corrigida por cirurgia e ter realizado mais de uma cirurgia, mostraram-se capazes de explicar a EMic elevada no modelo. Assim sendo, a EMic pode estar alterada, independentemente dos fatores de risco cardiovasculares tradicionalmente descritos, sugerindo que ser portador de cardiopatia congênita, por si só, já é um risco para apresentar aterosclerose na vida adulta, provavelmente por conta de características clínicas e evolutivas que impactam fortemente neste desfecho.

A partir do modelo testado, pôde-se concluir ainda que portadores de cardiopatia cianótica apresentam menos inflamação e estão protegidos da aterosclerose corroborando a hipótese de que a hipóxia crônica a nível endotelial possa impedir a formação de placas, podendo ser um fator de proteção da progressão da aterosclerose nestas crianças, como visto também em outros estudos.

Ainda sobre a segunda hipótese, a velocidade de onda de pulso foi elevada na maioria das crianças avaliadas; no entanto, quando se buscou por variáveis preditoras da VOP elevada, encontrou-se associação apenas com determinantes clínicos, sugerindo que, além dos determinantes tradicionalmente associados com a disfunção endotelial, outras causas estruturais inerentes da cardiopatia congênita e sua embriogênese possam estar envolvidos na rigidez arterial, de forma que sua presença neste grupo de crianças não pode ser interpretada como sinal de aterosclerose prematura.

Assim sendo, na prática podemos concluir que no grupo estudado:

- 1) Crianças e adolescentes com cardiopatia congênita apresentam alta prevalência aterosclerose subclínica e de fatores de risco para a aterosclerose.
- 2) Portadores de cardiopatias cianóticas apresentam menos inflamação, bem como menos sinais de aterosclerose subclínica, nos levando a acreditar que realmente estejam protegidos da aterosclerose.
- 3) Portadores de cardiopatia acianótica, corrigidos por cirurgia e com mais de uma intervenção, apresentaram maior associação com a EMic elevada.
- 4) Portadores de todos os grupos de cardiopatia apresentam sinais de rigidez arterial, a qual isoladamente não pode ser considerada um preditor de aterosclerose subclínica nestes

pacientes.

- 5) Apesar da necessidade de novos estudos para confirmar e explicar as associações encontradas, este grupo deve ser considerado de alto risco para outras comorbidades cardiovasculares adquiridas, de forma que medidas de prevenção precisam ser instituídas precoce e intensivamente, a fim de intervir em fatores inerentes às cardiopatias e seus manejos, com a indicação precoce de cirurgias corretivas, diminuindo o tempo de exposição aos insultos do defeito cardíaco e os riscos de infecções de repetição. Também importante, controlar os fatores de risco modificáveis ainda na infância, onde estes ainda não sofrem interferência de outros riscos da vida adulta, melhorando assim a qualidade de vida e sobrevida deste grupo.

## 8.2 MENSAGEM FINAL

O objetivo principal deste estudo, aquilo que nos levou a realização do mesmo, talvez esteja implícito com todas as técnicas e métodos testados; que ele sirva como um instrumento para real melhoria na qualidade de vida das crianças e adolescentes com cardiopatia congênita, de forma que estes indivíduos possam chegar na vida adulta mais saudáveis, em melhores condições clínicas e capazes de ter uma sobrevida maior.

Reconhecer que estamos tratando de crianças que, além de um coração malformado, têm alto risco de doença cardiovascular no futuro, é no mínimo um desafio e um propósito de mudança. Diante de um cenário econômico ruim, falar de prevenção é muitas vezes difícil e até desanimador; no entanto, se os fatores de risco não modificáveis são tão expressivos nestas crianças, os modificáveis devem ser combatidos com rigor. Assim sendo, algumas medidas se fazem necessárias nos ambulatórios de seguimento das cardiopatias congênitas, além das medidas rotineiramente tomadas:

- 1) orientação precoce, desde as primeiras consultas sobre a introdução de alimentos saudáveis; evitando excesso de gorduras, sal e açúcar de adição;
- 2) avaliar rotineiramente, durante as consultas médicas, medidas antropométricas habituais (peso e estatura) e incluir a medida da circunferência da cintura, a fim de diagnosticar e tratar precocemente casos de sobrepeso, obesidade e obesidade

central;

- 3) recomendação e prescrição de atividades físicas compatíveis para cada faixa etária respeitando as limitações individuais, incluindo a prática precoce de atividades físicas lúdicas e não competitivas (ao menos 150 minutos semanais);
- 4) orientação quanto a introdução e controle dos meios eletrônicos (tablets, celulares, computadores, televisão), na vida das crianças, de que devam limitar-se realmente a 2 horas por dia;
- 5) propor discussões com relação aos lípides nesta população: quais seriam as metas ideais para a prevenção primária destes pacientes; quando iniciar tratamento; como e quando investigar;
- 6) promover medidas educativas, afim de combater precoce e intensivamente, o hábito de fumar entre os adolescentes;
- 7) controle rigoroso do peso, estatura e pressão arterial a cada consulta, a fim de diagnosticar e tratar casos de excesso de peso e hipertensão arterial;
- 8) incluir a medida da EMIC na rotina de exames habitualmente solicitados, pois é um exame de fácil execução e plausível de ser realizado em crianças, sem onerar os cofres públicos ou dos familiares.

Que o futuro seja promissor para nossas crianças!



## REFERÊNCIAS

1. MITCHELL, S. C. Etiologic correlates in a study of congenital heart disease in 56,109 births. **Am. J. Cardiol.** v. 28, December, p. 653-657, 1971.
2. EGBE, A. et al. Changing prevalence of severe congenital heart disease: a population-based study. **Pediatr. Cardiol.** v. 35, n. 7, p. 1232-1238, Oct. 2014. doi: 10.1007/s00246-014-0921-7.
3. BERNIER, P. et al. The challenge of congenital heart disease worldwide : epidemiologic and demographic facts. **YPCSU [Internet]**. v. 13, n. 1, p. 26-34, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.pcsu.2010.02.005>>. Acesso em: 18 Oct 2017.
4. KHAIRY, P. et al. Changing mortality in congenital heart disease. **J. Am. Coll. Cardiol. [Internet]**. v. 56, n. 14, p. 1149-1157, Sep. 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109710026422>>. Acesso em: 18 Oct 2017.
5. KOYAK, Z. et al. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. **Circulation.** v. 126, n. 16, p. 1944-1954, 2012.
6. MACKIE, A. S. et al. Children and adults with congenital heart disease lost to follow-up: who and when? **Circulation.** v. 120, n. 4, p. 302-309, 2009.
7. PEMBERTON, V. L. et al. Report of the national heart, lung, and blood institute's working group on obesity and other cardiovascular risk factors in congenital heart disease. **Circulation.** v. 121, n. 9, p. 1153-1159, 2010.
8. MASSIN, M. M. et al. Atherosclerosis lifestyle risk factors in children with congenital heart disease. **Eur. J. Cardiovasc Prev. Rehabil. [Internet]**. v. 14, n. 2, p. 349-351, Apr. 2007. Disponível em: <<http://cpr.sagepub.com/lookup/doi/10.1097/01.hjr.0000224483.72726.1a>>

9. RAY, T. D.; GREEN, A.; HENRY, K. Physical activity and obesity in children with congenital cardiac disease. **Cardiol. Young**. v. 21, n. 6, p. 603-607, 2011.
10. MOONS, P. et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in adults with congenital heart disease. **Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.**, v. 13, n. 4, p. 612-616, 2006.
11. KREATSOULAS, C.; ANAND, S. S. The impact of social determinants on cardiovascular disease. **Can. J. Cardiol.**[Internet]. v. 26, Suppl C, p. 8C-13C, 2010. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2949987&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 13 Mar 2016.
12. BAVRY, A. A. et al. Simple integer risk score to determine prognosis of patients with hypertension and chronic stable coronary artery disease. **J. Am. Heart Assoc.** v. 2, n. 4, p. 1-10, 2013.
13. GODFREY, G.; BARKER, D. J. Fetal nutrition and adult disease. **Am. J. Clin. Nutr.** v. 71, n. 5, p. 1344S-1352S, May 2000. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1344s
14. BARKER, D. J. P. The origins of the developmental origins theory. **J. Intern. Med.** v. 261, n. 5, p. 412-427, 2007.
15. ALKERWI, A. et al. Incidences and sociodemographics of specific congenital heart diseases in the United States of America: an evaluation of hospital discharge diagnoses. **Circulation [Internet]**. v. 13, n. 1, p. 1-10, Dec 2014. Disponível em: <<http://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2014-307035>>. Acesso em: 10 Jul. 2014.
16. URBINA, E. M. et al. Brachial artery distensibility and relation to cardiovascular risk factors in healthy young adults (the Bogalusa Heart Study). **Am. J. Cardiol.** v. 89, n. 2, p. 946-951, 2002.
17. BARBIERO, S. M. et al. Overweight and obesity in children with congenital heart disease : combination of risks for the future ? **BMC Pediatr.** v. 14, n. 271, p. 1-6, 2014.
18. DWYER, T. et al. Cohort profile: the international childhood cardiovascular cohort (i3c) Consortium. **Int. J. Epidemiol.** v. 42, n. 1, p. 86-96, 2013.

19. LOZANO, R. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet [Internet]**. v. 380, n. 9859, p. 2095-1128, Dec. 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673612617280>>. Acesso em: 10 Jul. 2014.
20. AIELLO, V. D. et al. Uma proposta para nomenclatura dos defeitos congênitos do sistema cardiovascular. **Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.** v. 17, n. 1, p. 1-5, Jan./Mar. 2002. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-76382002000100002>
21. JUHOLA, J. et al. Combined effects of child and adult elevated blood pressure on subclinical atherosclerosis: the international childhood cardiovascular cohort consortium. **Circulation**. v. 128, n. 3, p. 217-224, 2013.
22. MARELLI, A. J. et al. Planning the specialized care of adult congenital heart disease patients: from numbers to guidelines; an epidemiologic approach. **Am. Heart. J. [Internet]**. v. 157, n. 1, p. 1-8, Jan. 2009. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870308007928>>. Acesso em: 01 May. 2015.
23. FYFE, A. et al. Cyanotic congenital heart disease and coronary artery atherogenesis. **Am. J. Cardiol. [Internet]**. v. 96, n. 2, p. 283-290, Jul. 2005. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000291490500665X>>. Acesso em: 24 Abr. 2015.
24. SILVERSIDES, C. K. et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: Shunt lesions. **Can. J. Cardiol. [Internet]**. v. 26, n. 3, p. 143-150, Mar. 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0828282X10703548>>. Acesso em: 09 Set. 2015.
25. BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. DATASUS. Sistema de informações sobre mortalidade (SIM) [Internet]. 2009. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060701>>. Acesso em: 09 Set. 2016.

26. BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. DATASUS. Informações de saúde [Internet]. 2009. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br>>. Acesso em: 09 Set. 2016.
27. BHATT, A. B. et al. High resource use among adult congenital heart surgery admissions in adult hospitals: risk factors and association with death and comorbidities. **Congenit Hear Dis.** v. 10, n. 1, p. 13-20, 2015.
28. MASSIN, M. M. et al. Physical activity patterns of children after neonatal arterial switch operation. **Ann. Thorac. Surg. [Internet].** v. 81, n. 2, p. 665-670, Feb. 2006. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000349750501283X>>. Acesso em: 27 Jun. 2015.
29. MCNAMARA, J. J. et al. Coronary artery disease in combat casualties in vietnam. **Jama.** v. 216, n. 7, p. 1185-1187, 1971. doi: 10.1001/jama.1971.03180330061012
30. ENOS JR, W. F.; BEYER, J. C.; HOLMES, R. H. Pathogenesis of coronary disease in American soldiers killed in Korea. **JAMA.** v. 158, n. 11, p. 912-914, Jul. 1955. doi:10.1001/jama.1955.02960110018005
31. KERMACK, W. O.; MCKENDRICK, A. G.; MCKINLAY, P. L. Death-rates in great britain and sweden: expression of specific mortality rates as products of two factors, and some consequences thereof. **J. Hyg. (Lond.).** v. 34, n. 4, p. 433-457, 1934.
32. DÖRNER, G.; RODEKAMP, E.; PLAGEMANN, A. Maternal deprivation and overnutrition in early postnatal life and their primary prevention: historical reminiscence of an “ecological experiment” in Germany. **Hum. Ontog.** v. 2, p. 51-59, 2008.
33. BARKER, D. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in england and wales. **Lancet [Internet].** v. 327, n. 8489, p. 1077-1081, 1986. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673686913401>>. Acesso em: 27 Jun. 2015.
34. HANSON, M. The birth and future health of DOHaD. **J. Dev. Orig. Health Dis.** v. 6, n. 5, p. 434-437, 2015.
35. NAPOLI, C. et al. Maternal hypercholesterolemia enhances

- atherogenesis in normocholesterolemic rabbits, which is inhibited by antioxidant or lipid-lowering intervention during pregnancy: an experimental model of atherogenic mechanisms in human fetuses. **Circ Res.** v. 87, n. 10, p. 946-952, 2000.
36. PALINSKI, W. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia, and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. **FASEB J. [Internet]**. v. 16, n. 11, p. 1348-1360, 2002. Disponível em: <<http://www.fasebj.org/cgi/doi/10.1096/fj.02-0226rev>>. Acesso em: 27 Jun. 2015.
37. PALINSKI, W. Effect of maternal cardiovascular conditions and risk factors on offspring cardiovascular disease. **Circulation [Internet]**. v. 129, n. 20, p. 2066-2077, May. 2014. Disponível em: <<http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001805>>. Acesso em: 27 Jun. 2015.
38. HALFON, N.; VERHOEF, P. A.; KUO, A. A. Childhood antecedents to adult cardiovascular disease. **Pediatr. Rev. [Internet]**. v. 33, n. 2, p. 51-61, 2012. Disponível em: <<http://pedsinreview.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/pir.33-2-51>>. Acesso em: 27 Jun. 2015.
39. FORD, E. S. C-Reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children. **Circulation.** v. 108, p. 1053-1058, 2003.
40. RABELO, L. Fatores de risco para doença aterosclerótica na adolescência. **J. Pediatr. (Rio J)**. v. 77, Suppl. 2, p. 153-164, 2001.
41. PAOLETTI, R. et al. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. **Circulation [Internet]**. v. 109, Suppl III, p. III20-III26, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15198962>>. Acesso em: 27 Jun. 2015.
42. LUZ, P. L.; UINT, L. Endotélio na aterosclerose: ontrações celulares e vasomotricidade. In: LUZ, P. L. (Ed.). **Endotélio e doenças cardiovasculares**. São Paulo: Atheneu, 2003. p. 133-160.
43. PANT, S. et al. Inflammation and atherosclerosis: Revisited. **J.**

- Cardiovasc Pharmacol Ther.** v. 19, n. 2, p. 170-178, 2014.
44. PIRES, A. et al. Obesidade: paradigma da disfunção endotelial em idade pediátrica. **Acta Med. Port.** v. 28, n. 2, p. 233-239, 2015.
45. GIMBRONE, M. A.; GARCIA-CARDEÑA, G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. **Cardiovasc Pathol.** v. 22, n. 1, p. 9-15, 2015.
46. GIRIBELA, C. R. G. Endothelial function and dysfunction: pathophysiology and perspectives for use in research and clinical practice. **Rev. Bras. Hipertens.** v. 18, n. 1, p. 27-32, Jan./Mar. 2011.
47. JUONALA, M. et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. **N. Engl. J. Med.** v. 365, p. 1876-1885, 2011. doi: 10.1056/NEJMoa1010112
48. LITWIN, M.; NIEMIRSKA, A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. **Pediatr Nephrol [Internet]**. v. 24, n. 4, p. 707-719, Apr. 2009. doi: 10.1007/s00467-008-0962-3
49. BELAY, B.; BELAMARICH, P.; RACINE, A. Pediatric precursors of adult atherosclerosis. **Pediatr. Rev.** v. 25, n. 1, p. 4-16, Jan. 2004.
50. D'AGOSTINO, R. B. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. **Circulation.** v. 117, n. 6, p. 743-753, 2008.
51. SIONTIS, G. C. M. et al. Comparisons of established risk prediction models for cardiovascular disease: systematic review. **Bmj [Internet]**. v. 344, art. n. e3318, 2012. doi: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.e3318>
52. MCMAHAN, C. A. et al. Risk scores predict atherosclerotic lesions in young people. **Arch. Intern. Med. [Internet]**. v. 165, n. 8, p. 883-890, 2005. Disponível em: <<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed7&NEWS=N&AN=2005187898>>. Acesso em: 27 Jun. 2015.
53. GUTGESELL, H. P. Screening for cardiovascular disease in the young. **Congenit Hear. Dis.** v. 6, p. 88-97, 2011.

54. NAGHAVI, M. et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient-Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. **Am. J. Cardiol. [Internet]**. v. 98, n. 2A, p. 2H-15H, Jul. 2006. Disponível em: <<http://www.ajconline.org/article/S0002914906003857/fulltext>>. Acesso em: 07 Abr. 2016.
55. CARRUBBA, C. J. et al. Cardiovascular disease risk assessment: a review of risk factor-based algorithms and assessments of vascular health. **Curr. Cardiovasc. Risk Rep. [Internet]**. v. 8, n. 12, p. 419, 2014. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s12170-014-0419-0>>. Acesso em: 07 Abr. 2016.
56. GOFF JR, D. C. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. **Circulation.**, v. 129, n. 25 Suppl. 2, p. S49-S76, Jun. 2014. doi: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98
57. SIMÃO, A. F. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I diretriz brasileira de prevenção cardiovascular. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 101, n. 6:Supp 2, p. 1-63. doi: 10.5935/abc.2013S012
58. VAN BUUREN, F. et al. HELP apheresis in hypercholesterolemia and cardiovascular disease: efficacy and adverse events after 8,500 procedures. **Clin. Res. Cardiol. Suppl.** v. 7, Suppl. 1, p. 24-30, 2012.
59. ROMALDINI, C. C. et al. Fatores de risco para aterosclerose em crianças e adolescentes com história familiar de doença arterial coronariana prematura. **J. Pediatr. (Rio J)**. v. 80, n. 2, p. 135-140, 2004.
60. MCGILL, H. C.; MCMAHAN, C. A. Determinants of atherosclerosis in the young. **Am. J. Cardiol. [Internet]**. v. 82, n. 10, p. 30-36, Nov. 1998. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914998007206>>. Acesso em: 14 Oct. 2017.
61. YOUSSEF, A. A. et al. Trends of lipoprotein variables from childhood to adulthood in offspring of parents with coronary heart disease: the bogalusa heart study. **Metabolism.** v. 50, n. 12, p.

- 1441-1446, 2001.
62. YOUSSEF, A. A. et al. Time-course of adiposity and fasting insulin from childhood to young adulthood in offspring of parents with coronary artery disease: the bogalusa heart study. **Ann. Epidemiol.** v. 12, n. 8, p. 553-539, 2002.
  63. GRAVES, L. et al. Waist-to-height ratio and cardiometabolic risk factors in adolescence: findings from a prospective birth cohort. **Pediatr Obes.** v. 9, n. 5, p. 327-338, 2014.
  64. KAPRIO, J. et al. Intimal thickening of the coronary arteries in infants in relation to family history of coronary artery disease. **Circulation.** v. 87, n. 6, p. 1960-1968, 1993.
  65. BAO, W. et al. Longitudinal changes in cardiovascular risk from childhood to young adulthood in offspring of parents with coronary artery disease. **JAMA [Internet].** v. 278, n. 21, p. 1749-1754, Dec. 1997. Disponível em:  
<<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1997.03550210047037>>. Acesso em: 14 Oct. 2017.
  66. MOURA, E. C. et al. Perfil lipídico em escolares de Campinas, SP, Brasil. **Rev. Saúde Pública.** v. 34, n. 5, p. 499-505, 2000.
  67. LIMA, M. C. C.; ROMALDINI, C. C.; ROMALDINI, J. H. Frequency of obesity and related risk factors among school children and adolescents in a low-income community. A cross-sectional study. **Sao Paulo Med J [Internet].** v. 133, n. 2, p. 125-130, Mar./Abr. 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.2014.8960412>
  68. VERONESI, G. et al. Improving long-term prediction of first cardiovascular event: the contribution of family history of coronary heart disease and social status. **Prev. Med. (Baltim) [Internet].** v. 64, p. 75-80, 2014. Disponível em:  
<<http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2014.04.007>>. Acesso em: 14 Oct. 2017.
  69. LAW, J. R. et al. Association of parental history of diabetes with cardiovascular disease risk factors in children with type 2 diabetes. **J. Diabetes Complications [Internet].** v. 29, n. 4, p. 534-539, May/Jun. 2015. doi: [10.1016/j.jdiacomp.2015.02.001](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.02.001)

70. SALGADO, C. M.; CARVALHAES, J. T. A. Arterial hypertension in childhood. **J. Pediatr. (Rio J)**. v. 79, Suppl 1, p. S115-S124, 2003.
71. AATOLA, H. et al. Simplified definitions of elevated pediatric blood pressure and high adult arterial stiffness. **Pediatrics [Internet]**. v. 132, n. 1, p. e70-e76, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23753088%5Cnhttp://pediatrics.aappublications.org/content/132/1/e70.full.pdf>>. Acesso em: 14 Oct. 2017.
72. LITWIN, M.; MICHAŁKIEWICZ, J.; GACKOWSKA, L. Primary hypertension in children and adolescents is an immuno-metabolic disease with hemodynamic consequences. **Curr. Hypertens Rep.** v. 15, n. 4, p. 331-339, 2013.
73. GONTAREV, S. et al. The association between high blood pressure, physical fitness and fatness in adolescents. **Nutr. Hosp.** v. 34, n. 1, p. 35-40, 2017.
74. ELMENHORST, J. et al. Percentiles for central blood pressure and pulse wave velocity in children and adolescents recorded with an oscillometric device. **Atherosclerosis [Internet]**. v. 238, n. 1, p. 9-16, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.005>>. Acesso em: 14 Oct. 2017.
75. NUPPONEN, M. et al. Metabolic syndrome from adolescence to early adulthood effect of infancy-onset dietary counseling of low saturated fat: the special turku coronary risk factor intervention project (STRIP). **Circulation**. v. 131, n. 7, p. 605-613, 2015.
76. QUEIROZ, V. M. et al. Prevalência e preditores antropométricos de pressão arterial elevada em escolares de João Pessoa - PB. **Arq. Bras. Cardiol. [Internet]**. v. 95, n. 5, p. 629-634, 2010. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010001500011>.
77. DAY, T. G.; PARK, M.; KINRA, S. The association between blood pressure and carotid intima-media thickness in children: a systematic review. **Cardiol Young [Internet]**. v. 27, n. 7, p. 1295-1305, 2017. Disponível em: <[https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1047951117000105/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1047951117000105/type/journal_article)>. Acesso em: 14 Oct. 2017.

78. YILDIRIM, A. et al. Carotid intima-media thickness and elastic properties of aortas in normotensive children of hypertensive parents. **Hypertens Res. [Internet]**. v. 38, n. 9, p. 621-626, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/hr.2015.49>>. Acesso em: 14 Oct. 2017.
79. FLYNN, J. T. et al. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. **Hypertension**. v. 63, n. 5, p. 1116-1135, 2014. doi: 10.1161/HYP.0000000000000007
80. BARONCINI, L. A. V. et al. Assessment of carotid intima-media thickness as an early marker of vascular damage in hypertensive children. **Arq. Bras. Cardiol. [Internet]**. v. 108, n. 5, p. 452-457, 2017. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20170043>>. Acesso em: 14 Oct. 2017.
81. REINER, Ž. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. **Eur. Heart J**. v. 32, n. 14, p. 1769-1818, 2011.
82. GILLUM, R. F. Indices of adipose tissue distribution, apolipoproteins B and AI, lipoprotein (a), and triglyceride concentration in children aged 4-11 years: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. **J Clin Epidemiol**. v. 54, n. 4, p. 367-375, 2001.
83. CARLOS, I. D. et al. Lípides séricos em crianças e adolescentes de Florianópolis, SC: estudo Floripa saudável 2040. **Arq. Bras. Cardiol**. v. 85, n. 2, p. 85-91, 2005.
84. KWITEROVICH, P. O.; GIDDING, S. S. Universal screening of cholesterol in children. **Clin. Cardiol**. v. 35, n. 11, p. 662-664, 2012.
85. RAYNOR, L. A. et al. Associations of retrospective and concurrent lipid levels with subclinical atherosclerosis prediction after 20 years of follow-up: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. **Ann. Epidemiol. [Internet]**. v. 23, n. 8, p. 492-497, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23889858>>. Acesso em: 14 Oct. 2017.

86. BURNS, T. L. et al. Childhood predictors of the metabolic syndrome in middle-aged adults: the muscatine study. **J. Pediatr.** v. 155, n. 3, p. 1-11, 2010.
87. VOS, M. B. et al. Added sugars and cardiovascular disease risk in children: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation.** v. 135, n. 19, p. e1017-e1034, 2017.
88. KAVEY, R. E. et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. **Circulation [Internet].** v. 114, n. 24, p. 2710-2738, Dec. 2006. Disponível em: <<http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179568>>. Acesso em: 14 Oct. 2017.
89. DALLA POZZA, R. et al. Subclinical atherosclerosis in diabetic children: results of a longitudinal study. **Pediatr. Diabetes [Internet].** v. 11, n. 2, p. 129-133, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19515025>>. Acesso em: 14 Oct. 2017.
90. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION [Internet]. U.S. Department of Health & Human Services, 2014. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/>>. Acesso em: 14 Oct. 2017.
91. MAAHS, D. M. et al. Cardiovascular disease risk factors in youth with diabetes mellitus: a scientific statement from the American heart association. **Circulation.** v. 130, n. 17, p. 1532-1558, 2014.
92. GOURGARI, E.; DABELEA, D.; ROTHER, K. Modifiable risk factors for cardiovascular disease in children with type 1 diabetes : can early intervention prevent future cardiovascular events ? **Curr. Diab. Rep.** v. 17, n. 134, p. 1-11, 2017.
93. WADWA, P. R. et al. Measures of arterial stiffness in youth with type 1 and type 2 diabetes. **Diabetes Care [Internet].** v. 33, n. 4, p. 881-886, 2010. Disponível em:

- <<http://care.diabetesjournals.org/content/33/4/881.short/>>. Acesso em: 14 Oct. 2017.
94. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National Diabetes Statistics Report 2017. National diabetes statistics report: estimates of diabetes and its burden in the United States. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2017. p. 2009-2012.
  95. ŠULÁKOVÁ, T. et al. The importance of pulse wave velocity measurement in paediatric population with an increased risk of cardiovascular diseases – Type 1 diabetes and chronic kidney disease. **Cor. Vasa**. v. 58, n. 6, p. e623-e630, 2016.
  96. FAIENZA, M. F. et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in diabetic and obese children. **Int. J. Med. Sci**. v. 10, n. 3, p. 338-343, 2013.
  97. WU, M.-H. et al. Prevalence of congenital heart disease at live birth in Taiwan. **J. Pediatr. [Internet]**. v. 156, n. 5, p. 782-785, May 2010. Disponível em:  
<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347609011974>>. Acesso em: 20 Apr. 2015.
  98. WANG, H. et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **Lancet**. v. 388, n. 10053, p. 1459-1544, 2016.
  99. SILVA, M. D. et al. Prevalência de fatores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes da rede de ensino da cidade de Maceió. **Arq. Bras. Cardiol. [Internet]**. v. 84, n. 5, p. 387-392, 2005. Disponível em:  
<<http://www.scielo.br/pdf/%5Cn/abc/v84n5/a07v84n5.pdf>>. Acesso em: 20 Apr. 2015.
  100. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE), Departamento de População e Indicadores Sociais. **Pesquisa sobre Padrões de Vida 1996-1997: primeira infância**. Rio de Janeiro: IBGE, 2000.
  101. HEDLY, A. A. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults. **JAMA**. v. 291, n. 23, p. 2847-

- 2850, 2004.
102. MAXIMOVA, K. et al. Cardiovascular risk-factor profiles of normal and overweight children and adolescents: insights from the canadian health measures survey. **Can. J. Cardiol. [Internet]**. v. 29, n. 8, p. 976-982, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2012.08.013>>. Acesso em: 20 Apr. 2015.
  103. BONEVA, R. S. et al. Mortality associated with congenital heart defects in the United States: trends and racial disparities, 1979-1997. **Circulation**. v. 103, n. 19, p. 2376-2381, 2001.
  104. GALLI-TSINOPOULOU, A. et al. Insulin resistance is associated with at least threefold increased risk for prothrombotic state in severely obese youngsters. **Eur. J. Pediatr**. v. 170, n. 7, p. 879-886, 2011.
  105. FRANKS, P. F. et al. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. **N. Engl. J. Med**. v. 362, n. 6, p. 485-493, 2010.
  106. GILARDINI, L. et al. Factors associated with early atherosclerosis and arterial calcifications in young subjects with a benign phenotype of obesity. **Obesity [Internet]**. v. 19, n. 8, p. 1684-1689, Aug. 2011. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2010.342>>. Acesso em: 20 Apr. 2015.
  107. WHITE, D. et al. The relationship between coronary artery disease risk factors and carotid intima-media thickness in children. **J. Pediatr. [Internet]**. v. 190, p. 38-42, Nov. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.07.034>>. Acesso em: 20 Apr. 2015.
  108. WANG, X. et al. A longitudinal study of the effects of parental smoking on pulmonary function in children 6-18 years. **Am. J. Respir. Crit. Care Med. [Internet]**. v. 149, n. 6, p. 1420-1425, Jun. 1994. Disponível em: <<http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.149.6.8004293>>. Acesso em: 20 Apr. 2015.
  109. SZPAK, D. et al. Tobacco smoke exposure and endothelial

dysfunction in patients with advanced coronary artery disease. **Pol. Arch. Med. Wewn. [Internet]**. v. 123, n. 9, p. 474-481, 2013.

Disponível em:

<<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=23827987>>. Acesso em: 20 Apr. 2015.

110. WEST, H. W. et al. Exposure to parental smoking in childhood is associated with increased risk of carotid atherosclerotic plaque in adulthood: the cardiovascular risk in young finn study. **Circulation [Internet]**. v. 131, n. 14, p. 1239-1246, 2015. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013485
111. GEERTS, C. C. et al. Parental smoking and vascular damage in young adult offspring: is early life exposure critical? the atherosclerosis risk in young adults study. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.** v. 28, n. 12, p. 2296-2302, 2008.
112. MACK, W. J. et al. Environmental tobacco smoke and carotid arterial stiffness. **Prev. Med. (Baltim)**. v. 37, n. 2, p. 148-154, 2003.
113. RIQUE, A. B. R. et al. Nutrição e exercício na prevenção e controle das doenças cardiovasculares. **Rev. Bras. Med. Esporte.** v. 8, n. 6, p. 244-254, 2002.
114. LI, Y. et al. Saturated fats compared with unsaturated fats and sources of carbohydrates in relation to risk of coronary heart disease a prospective cohort study. **J. Am. Coll. Cardiol.** v. 66, n. 14, p. 1538-1548, 2015.
115. STANHOPE, K. L. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: the state of the controversy. **Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. [Internet]**. v. 53, n. 1, p. 52-67, Jan. 2016. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10408363.2015.1084990>>. Acesso em: 20 Apr. 2015.
116. KAIKKONEN, J. E. et al. Does childhood nutrition influence adult cardiovascular disease risk?-Insights from the Young Finns Study. **Ann. Med. [Internet]**. v. 45, n. 2, p. 120-128, Mar. 2013. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07853890.2012.671537>>. Acesso em: 20 Apr. 2015.

117. SETAYESHGAR, S. et al. Dietary intake and prospective changes in cardiometabolic risk factors in children and youth. **Appl. Physiol. Nutr. Metab. [Internet]**. v. 42, n. 1, p. 39-45, 2017. Disponível em: <<http://www.nrcresearchpress.com/doi/10.1139/apnm-2016-0215>>. Acesso em: 20 Apr. 2015.
118. SAUNDERS, T. J. et al. Associations of sedentary behavior, sedentary bouts and breaks in sedentary time with cardiometabolic risk in children with a family history of obesity. **PLoS One**. v. 8, n. 11, e79143, Nov. 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0079143. eCollection 2013.
119. PINTO, A. L. S.; LIMA, F. Atividade física na infância e adolescência. **Rev. Bras. Reum.** v. 41, n. 4, p. 242-246, 2001.
120. STEINBECK, K. S. The importance of physical activity in the prevention of overweight and obesity in childhood: a review and an opinion. **Obes Rev.** v. 2, n. 2, p. 117-130, 2001.
121. HAMILTON, M. T. et al. Too little exercise and too much sitting: inactivity physiology and the need for new recommendations on sedentary behavior. **Curr. Cardiovasc. Risk Rep.** v. 2, n. 4, p. 292-298, 2008.
122. MATTHEWS, C. E. et al. Amount of time spent in sedentary behaviors in the United States, 2003-2004. **Am. J. Epidemiol. [Internet]**. v. 167, n. 7, p. 875-881, Mar 2008. Disponível em: <<https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwm390>>. Acesso em: 13 Jun. 2018.
123. POETA, L. S. et al. Efeitos do exercício físico e da orientação nutricional no perfil de risco cardiovascular de crianças obesas. **Rev Assoc Med Bras [Internet]**. v. 59, n. 1, p. 56-63, 2013. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0104423013705633>>. Acesso em: 13 Jun. 2018.
124. STAMATAKIS, E. et al. Sedentary time in late childhood and cardiometabolic risk in adolescence. **Pediatrics [Internet]**. v. 135, n. 6, p. e1432-e1341, 2015. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2015/05/12/peds.2014-3750.full.pdf>>. Acesso em: 13 Jun. 2018.

125. WITTEKIND, S. G. et al. Association of habitual physical activity with cardiovascular risk factors and target organ damage in adolescents and young adults. **J. Phys. Act. Health [Internet]**. v. 15, n. 3, p. 176-182, 2018. Disponível em: <<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=prem&NEWS=N&AN=29172989>>. Acesso em: 13 Jun. 2018.
126. SKILTON, M. R. et al. High birth weight is associated with obesity and increased carotid wall thickness in young adults the cardiovascular risk in young finns study. **Arter. Thromb. Vasc. Biol.** v. 34, n. 5, p. 1064-1068, 2014. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302934
127. ARNOTT, C. et al. Subtle increases in heart size persist into adulthood in growth restricted babies: the cardiovascular risk in young finns study. **Open Hear. [Internet]**. v. 2, n. 1, p. e000265, Aug 2015. doi: 10.1136/openhrt-2015-000265
128. GOMEZ-ROIG, M. D. et al. Aortic intima-media thickness and aortic diameter in small for gestational age and growth restricted fetuses. **PLoS One [Internet]**. v. 10, n. 5, e0126842, 2015. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0126842>>. Acesso em: 13 Jun. 2018.
129. REIS, M. A. S. K. **Espessamento médio-intimal da aorta segundo peso ao nascer**: estudo tipo caso-controle. 2012. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2012.
130. FRERICHS, R. R. et al. Serum cholesterol and triglyceride levels in 3,446 children from a biracial community: the Bogalusa Heart Study. **Circulation.** v. 54, n. 2, p. 302-309, 1976.
131. BERENSON, G. S. et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (the Bogalusa Heart Study). **Am. J. Cardiol. [Internet]**. v. 70, n. 9, p. 851-858, Oct. 1992. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/000291499290726F>>. Acesso em: 13 Jun. 2018.
132. NICKLAS, T. A. et al. Trends in nutrient intake of 10-year-old

- children over two decades (1973-1994): the Bogalusa heart study. **Am. J. Epidemiol.** v. 153, n. 10, p. 969-977, 2001.
133. LAUER, R. M. et al. Coronary heart disease risk factors in school children: the Muscatine study. **J. Pediatr. [Internet]**. v. 86, n. 5, p. 697-706, 1975. Disponível em: <[https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(75\)80353-2/pdf](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(75)80353-2/pdf)>. Acesso em: 13 Jun. 2018.
134. GANZ, P.; VITA, J. A. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. **Circulation**. v. 108, n. 17, p. 2049-2053, 2003.
135. WIDLANSKY, M. E. et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. **J. Am. Coll. Cardiol.** v. 42, n. 7, p. 1149-1160, 2003.
136. MAGNUSSEN, C. G. et al. Utility of currently recommended pediatric dyslipidemia classifications in predicting dyslipidemia in adulthood evidence from the Childhood Determinants of Adult Health (CDAH ) study, Cardiovascular Risk in Young Finns Study and Bogalusa Heart Study. **Circulation**. v. 117, n. 1, p. 32-43, Jan. 2008.
137. RAITAKARI, O. T.; JUONALA, M.; KAHONEN, M. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood. **ACC Curr. J. Rev.** v. 13, n. 3, p. 77, 2004.
138. DWYER, T. et al. Cohort profile: the international childhood cardiovascular cohort (i3C) consortium. **Int. J. Epidemiol.** v. 42, p. 86-96, 2013.
139. TAPP, R. J. et al. Impact of adiposity on cardiac structure in adult life: the Childhood Determinants of Adult Health (CDAH) study. **BMC Cardiovasc Disord [Internet]**. v. 14, n. 1, p. 1-10, 2014. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4090182&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 13 Jun. 2018.
140. MORRISON, J. A. et al. Sex and race differences in cardiovascular disease risk factor changes in schoolchildren, 1975-1990: the Princeton School Study. **Am. J. Public. Health.** v. 89, n. 11, p.

1708-1714, 1999.

141. HUANG, T. T. K. et al. NIH Public Access. **J. Pediatr.** v. 141, n. 4, p. 520-529, 2008.
142. KOSKINEN, J. et al. Childhood age and associations between childhood metabolic syndrome and adult risk for metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and carotid intima media thickness: the international childhood cardiovascular cohort consortium. **J. Am. Heart Assoc.** v. 6, n. 8, p. 1-16, 2017.
143. GERBER, Z. R. S.; ZIELINSKY, P. Fatores de risco de aterosclerose na infância. um estudo epidemiológico. **Arq. Bras. Cardiol. [Internet]**. v. 69, n. 4, p. 231-236, 1997. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X1997001000002>.
144. RIBEIRO, R. Q. C. **Epidemiologia das dislipidemias em escolares**. 2000. Dissertação (Mestrado)- Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2000.
145. FORTI, N. et al. Dislipidemias em crianças e adolescentes: bases para a terapêutica. **Arq. Bras. Cardiol. [Internet]**. v. 71, n. 6, p. 807-810, 1998. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X1998001200012&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X1998001200012&lng=en&nrm=iso&tlng=pt). Acesso em: 29 Jun. 2018.
146. SILVA, V. C. **Análise dos fatores de risco para doenças cardiovasculares em crianças e escolares de 5 a 9 anos procedentes de escolas públicas de região central de Fortaleza-Ceará-Brasil**. 2017. Tese (Doutorado em Ciências)- Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.
147. PAHKALA, K. et al. Association of fitness with vascular intima-media thickness and elasticity in adolescence. **Pediatrics [Internet]**. v. 132, n. 1, p. e77-e84, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23753102>. Acesso em: 29 Jun. 2018.
148. STONE, N. J. et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**

- [Internet]. v. 129, n. 25, SUPPL. 1, p. 1-49, 2014. doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
149. HOFFMAN, J. I.; KAPLAN, S. The incidence of congenital heart disease. **J. Am. Coll. Cardiol. [Internet]**. v. 39, n. 12, p. 1890-1900, Jun. 2002. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109702018867>>. Acesso em: 22 Feb. 2015.
150. BRATT, E.L.; MOONS, P. Forty years of quality-of-life research in congenital heart disease: temporal trends in conceptual and methodological rigor. **Int. J. Cardiol. [Internet]**. v. 195, p. 1-6, 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527315011274>>. Acesso em: 13 Out. 2015.
151. VAN DER LINDE, D. et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. **J. Am. Coll. Cardiol. [Internet]**. v. 58, n. 21, p. 2241-2247, 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109711030798>>. Acesso em: 22 Fev. 2015.
152. PILLUTLA, P.; SHETTY, K. D.; FOSTER, E. Mortality associated with adult congenital heart disease: Trends in the US population from 1979 to 2005. **Am. Heart J. [Internet]**. v. 158, n. 5, p. 874-879, 2009. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870309006413>>. Acesso em: 31 Maio 2015.
153. MARTÍNEZ-QUINTANA, E. et al. Serum glucose and lipid levels in adult congenital heart disease patients. **Metabolism**. v. 59, n. 11, p. 1642-1648, Nov. 2010. doi: 10.1016/j.metabol.2010.03.014
154. ROCHE, S. L.; SILVERSIDES, C. K. Hypertension, obesity, and coronary artery disease in the survivors of congenital heart disease. **Can. J. Cardiol. [Internet]**. v. 29, n. 7, p. 841-848, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2013.03.021>>. Acesso em: 29 Jun. 2018.
155. AFILALO, J. et al. Geriatric congenital heart disease: burden of disease and predictors of mortality. **J. Am. Coll. Cardiol. [Internet]**. v. 58, n. 14, p. 1509-1515, 2011. Disponível em:

- <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109711025228>>. Acesso em: 29 Jun. 2018.
156. ZAIDI, A. N. et al. The impact of obesity on early postoperative outcomes in adults with congenital heart disease. **Congenit Heart Dis. [Internet]**. v. 6, n. 3, p. 241-246, 2011. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2011.00522.x>
157. ROIFMAN, I. et al. Coarctation of the aorta and coronary artery disease fact or fiction? **Circulation**. v. 126, n. 1, p. 16-21, 2012.
158. MARTINEZ, S. C. et al. Increased body mass index is associated with congestive heart failure and mortality in adult fontan patients. **Congenit Heart Dis. [Internet]**. v. 11, n. 1, p. v. 71-79, 2016. doi: [doi: 10.1111/chd.12296](https://doi.org/10.1111/chd.12296)
159. FREUD, L. R. et al. Growth and obesity among older single ventricle patients presenting for fontan conversion. **World J. Pediatr. Congenit Heart. Surg.** v. 6, n. 4, p. 514-520, 2015.
160. SANDBERG, C. et al. Height, weight and body mass index in adults with congenital heart disease. **Int. J. Cardiol. [Internet]**. v. 187, p. 219-226, 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527315003927>>. Acesso em: 29 Jun. 2018.
161. BRIDA, M. et al. Body mass index in adult congenital heart disease. **Heart**. v. 103, n. 16, p. 1250-1257, 2017.
162. LUI, G. K.; FERNANDES, S.; MCELHINNEY, D. B. Management of cardiovascular risk factors in adults with congenital heart disease. **J. Am. Heart. Assoc. [Internet]**. v. 3, n. 6, e001076, 2014. Disponível em: <<http://jaha.ahajournals.org/cgi/content/long/3/6/e001076>>. Acesso em: 21 Set. 2015.
163. LUI, G. K. et al. Risk estimates for atherosclerotic cardiovascular disease in adults with congenital heart disease. **Am. J. Cardiol. [Internet]**. v. 119, n. 1, p. 112-118, 2017. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914916315831>>. Acesso em: 20 Ago. 2017.
164. ZOMER, A. C. et al. Social burden and lifestyle in adults with congenital heart disease. **Am. J. Cardiol. [Internet]**. v. 109, n. 11,

- p. 1657-1663, 2012. Disponível em:  
<<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.01.397>>. Acesso em: 20  
Ago. 2017.
165. FLANNERY, L. D. et al. Frequency of guideline-based statin therapy in adults with congenital heart disease. **Am. J. Cardiol. [Internet]**. v. 121, n. 4, p. 485-490, 2017. Disponível em:  
<<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.11.009>>. Acesso em: 12  
Jun. 2018.
166. ERVIN, R. B. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. **Natl. Health Stat. Report**. n. 13, p. 1-7, 2009.
167. DEEN, J.F. et al. Metabolic syndrome in adults with congenital heart disease. **J. Am. Heart Assoc.** v. 5, n. 2, p. 1-8, 2016.
168. MOON, J. R. et al. Analysis of cardiovascular risk factors in adults with congenital heart disease. **Korean Circ. J. [Internet]**. v. 45, n. 5, p. 416, 2015. Disponível em:  
<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4580701&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. Acesso em: 12 Jun. 2018.
169. OHUCHI, H. et al. High prevalence of abnormal glucose metabolism in young adult patients with complex congenital heart disease. **Am. Heart. J.** v. 158, p. 30-39, 2009.
170. OHUCHI, H. et al. Low fasting plasma glucose level predicts morbidity and mortality in symptomatic adults with congenital heart disease. **Int. J. Cardiol.** v. 174, n. 2, p. 306-312, Jun. 2014. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.070
171. MADSEN, N. L. et al. Congenital heart disease with and without cyanotic potential and the long-term risk of diabetes mellitus: a population-based follow-up study. **J. Am. Heart. Assoc. [Internet]**. v. 5, n. 7, p. 1-9, 2016. Disponível em:  
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27402234>>. Acesso em: 12 Jun. 2018.
172. GUERRI-GUTTENBERG, R. A. et al. Transforming growth factor beta1 and coronary intimal hyperplasia in pediatric patients with

- congenital heart disease. **Can. J. Cardiol.** v. 29, n. 7, p. 849-857, 2013.
173. LUIJENDIJK, P. et al. Rationale and design of a trial on the effect of high dose statins on cardiovascular risk in adults after successful coarctation repair. **Contemp. Clin. Trials. [Internet]**. v. 33, n. 2, p. 410-416, 2012. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551714411002849>>. Acesso em: 05 Maio 2018.
174. PINTO, N. M. et al. Obesity is a common comorbidity in children with congenital and acquired heart disease. **Pediatrics.** v. 120, n. 5, p. e1157-e1164, 2007.
175. COOK, S. C.; FERKETICH, A. K.; RAMAN, S. V. Myocardial ischemia in asymptomatic adults with repaired aortic coarctation. **Int. J. Cardiol. [Internet]**. v. 133, n. 1, p. 95-101, 2009. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527307021481>>. Acesso em: 05 Maio 2018.
176. DIVITIIS, M. et al. Vascular dysfunction after repair of coarctation of the aorta: impact of early surgery. **Circulation [Internet]**. v. 104, Suppl. 1, p. I-165 - I-170, 2001. Disponível em: <[http://circ.ahajournals.org/content/104/suppl\\_1/I-165.long](http://circ.ahajournals.org/content/104/suppl_1/I-165.long)>. Acesso em: 05 Maio 2018.
177. LADISA, J. F. et al. Computational simulations demonstrate altered wall shear stress in aortic coarctation patients treated by resection with end-to-end anastomosis. **Congenit Heart Dis.** v. 6, n. 5, p. 432-443, 2011.
178. GIANNAKOULAS, G. et al. Burden of coronary artery disease in adults with congenital heart disease and its relation to congenital and traditional heart risk factors. **Am. J. Cardiol. [Internet]**. v. 103, n. 10, p. 1445-1450, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.01.353>>. Acesso em: 05 Maio 2018.
179. PERLOFF, J. K. Cyanotic congenital heart disease the coronary arterial circulation. **Curr. Cardiol. Rev. [Internet]**. v. 8, n. 1, p. 1-5, 2012. Disponível em: <<http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&>

- issn=1573-403X&volume=8&issue=1&spage=1>. Acesso em: 05 Maio 2018.
180. DUFFELS, M. G. et al. Atherosclerosis in patients with cyanotic congenital heart disease. **Circ. J.** v. 74, n. 7, p. 1436-1441, 2010.
181. GIAMBERTI, A. et al. Acquired coronary artery disease in adult patients with congenital heart disease: a true or a false problem? **J. Cardiovasc. Med.** v. 18, n. 8, p. 605-609, 2017.
182. TUTAREL, O. et al. Congenital heart disease beyond the age of 60: emergence of a new population with high resource utilization, high morbidity, and high mortality. **Eur. Heart. J. [Internet]**. v. 35, n. 11, p. 725-732, 2014. Disponível em: <<http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/eurheartj/eh257>>. Acesso em: 05 Maio 2018.
183. YALONETSKY, S. et al. Clinical characteristics of coronary artery disease in adults with congenital heart defects. **Int. J. Cardiol. [Internet]**. v. 164, n. 2, p. 217-220, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.07.021>>. Acesso em: 05 Maio 2018.
184. FEDCHENKO, M. et al. Ischemic heart disease in children and young adults with congenital heart disease in Sweden. **Int. J. Cardiol. [Internet]**. v. 248, p. 143-148, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.120>>. Acesso em: 05 Maio 2018.
185. MANDALENAKIS, Z. et al. Ischemic stroke in children and young adults with congenital heart disease. **J. Am. Heart. Assoc.** v. 5, n. 2, p. 1-8, 2016.
186. DAYMONT, C. et al. Growth in children with congenital heart disease. **Pediatrics [Internet]**. v. 131, n. 1, p. e236-e242, 2012. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2012-1157>>. Acesso em: 05 Maio 2018.
187. TAMAYO, C. et al. Longitudinal evaluation of the prevalence of overweight/obesity in children with congenital heart disease. **Can. J. Cardiol. [Internet]**. v. 31, n. 2, p. 117-123, 2015. Disponível em:

<<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0828282X14012926>>  
. Acesso em: 05 Maio 2018.

188. LIM, S. S. et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990 – 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**. v. 380, p. 1990-2010, 2012.
189. LOBSTEIN, T. et al. Obesity 4 child and adolescent obesity : part of a bigger picture. **Lancet [Internet]**. v. 6736, n. 14, p. 1-11, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736>, n. 14)61746-3>. Acesso em: 05 Maio 2018.
190. PASQUALI, S. K. et al. Risk factors and comorbidities associated with obesity in children and adolescents after the arterial switch operation and ross procedure. **Am. Heart. J. [Internet]**. v. 158, n. 3, p. 473-479, 2009. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870309004700>>. Acesso em: 05 Maio 2018.
191. SMITH-PARRISH, M.; YU, S.; ROCCHINI, A. Obesity and elevated blood pressure following repair of coarctation of the aorta. **J. Pediatr. [Internet]**. v. 164, n. 5, p. 1074-1078.e1, 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.01.043>
192. BABAOĞLU, K. et al. Prevalence of overweight and obesity among patients with congenital and acquired heart disease in Kocaeli, Turkey. **Cardiol. Young**. v. 25, n. 3, p. 533-538, Mar. 2015. doi: 10.1017/S1047951114000377
193. CHUNG, S. T. et al. High overweight and obesity in fontan patients: a 20-year history. **Pediatr. Cardiol**. v. 37, n. 1, p. 192-200, 2016.
194. FOGEL, M. A. et al. The cardiovascular effects of obesity on ventricular function and mass in patients after tetralogy of fallot repair. **J. Pediatr. [Internet]**. v. 167, n. 2, p. 325-330.e1, 2015. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347615003790>>. Acesso em: 05 Maio 2018.
195. WELISCH, E. et al. Are the children and adolescents with

- congenital heart disease living in Southwestern Ontario really overweight and obese? **Cardiol. Young** [Internet]. v. 24, p. 1-6, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24067132>>. Acesso em: 05 Maio 2018.
196. WELLNITZ, K. et al. Longitudinal development of obesity in the post-Fontan population. **Eur. J. Clin. Nutr.** [Internet]. v. 69, n. 10, p. 1105-1108, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2015.68>>. Acesso em: 05 Maio 2018.
197. SCHWARTZ, S. et al. Congenital heart disease and the prevalence of underweight and obesity from age 1 to 15 years: data on a nationwide sample of children. **BMJ Paediatr. Open** [Internet]. v. 1, n. 1, e000127, 2017. Disponível em: <<http://bmjpaedsopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjpo-2017-000127>>. Acesso em: 05 Maio 2018.
198. ZAQOUT, M. et al. Physical fitness and metabolic syndrome in children with repaired congenital heart disease compared with healthy children. **J. Pediatr.** [Internet]. v. 191, p. 125-132, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.058>>. Acesso em: 13 Jun. 2018.
199. DIAZ, L. L. et al. Remote lifestyle counseling influences cardiovascular health outcomes in youth with overweight or obesity and congenital heart disease. **Front Pediatr.** [Internet]. v. 5, p. 1-9, Dez. 2017. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2017.00269/full>>. Acesso em: 13 Jun. 2018.
200. WARE, A.L. Prevalence of coronary artery disease risk factors and metabolic syndrome in children with heart disease. **Pediatr. Cardiol.** [Internet]. v. 39, n. 2, p. 261-267, 2017. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00246-017-1750-2>>. Acesso em: 13 Jun. 2018.
201. CHEN, C. A. et al. A shift from underweight to overweight and obesity in asian children and adolescents with congenital heart disease. **Paediatr. Perinat. Epidemiol.** [Internet]. v. 26, n. 4, p. 336-343, Jul. 2012. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-3016.2012.01293.x>>. Acesso

em: 13 Jun. 2018.

202. SHUSTAK, R. J. et al. Prevalence of obesity among patients with congenital and acquired heart disease. **Pediatr. Cardiol.** v. 33, n. 1, p. 8-14, 2012.
203. GOULART, M. R. et al. Serum C-reactive protein levels and body mass index in children and adolescents with CHD. **Cardiol.Young [Internet]**. v. 27, n. 6, p. 1083-1089, 2017. Disponível em: <[https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1047951116002080/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1047951116002080/type/journal_article)>. Acesso em: 13 Jun. 2018.
204. NASSEF, Y. E.; HAMED, M. A.; ALY, H. F. Inflammatory cytokines, apoptotic, tissue injury and remodeling biomarkers in children with congenital heart disease. **Indian J. Clin. Biochem.** v. 29, n. 2, p. 145-149, 2014.
205. YILMAZ, E. et al. The levels of ghrelin, TNF- $\alpha$ , and IL-6 in children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. **Mediators Inflamm.** v. 2007, 32403, 2007. doi: 10.1155/2007/32403
206. O'BYRNE, M. L. et al. Association of habitual activity and body mass index in survivors of congenital heart surgery: a study of children and adolescents with tetralogy of fallot, transposition of the great arteries, and fontan palliation. **World J Pediatr Congenit Hear Surg [Internet]**. v. 9, n. 2, p. 177-184, 2018. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2150135117752122>>. Acesso em: 13 Jun. 2018.
207. ARVIDSSON, D. et al. Physical activity , sports participation and aerobic fitness in children who have undergone surgery for congenital heart defects. **Acta Pædiatrica.** v. 98, p. 1475-1482, 2009.
208. GHADERIAN, M. et al. Lipid and glucose serum levels in children with congenital heart disease. **J. Tehran. Hear. Cent. [Internet]**. v. 9, n. 1, p. 20-26, 2014. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4277787/pdf/JT\\_HC-9-20.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4277787/pdf/JT_HC-9-20.pdf)>. Acesso em: 13 Jun. 2018.
209. FUENMAYOR, G. et al. Prevalence of dyslipidemia in children with congenital heart disease. **Arq. Bras. Cardiol. [Internet]**. v.

- 101, n. 3, p. 273-276, 2013. Disponível em:  
<<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20130174>>. Acesso em: 13 Jun. 2018.
210. PASQUALI, S. K. et al. Following the arterial switch operation, obese children have risk factors for early cardiovascular disease. **Congenit Hear Dis [Internet]**. v. 5, n. 1, p. 16-24, 2010. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2009.00359.x>
211. CLIFF, D. P. et al. Objectively measured sedentary behavior, physical activity, and plasma lipids in overweight and obese children. **Obesity (Silver Spring) [Internet]**. v. 21, n. 2, p. 382-385, Feb. 2013. Disponível em:  
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23404925>>. Acesso em: 13 Jun. 2018.
212. BRESOLIN, A. C. et al. Lipid profiles and inflammatory markers after periodontal treatment in children with congenital heart disease and at risk for atherosclerosis. **Vasc. Health Risk Manag.** v. 9, n. 1, p. 703-709, 2013.
213. LUNDELL, K. H. et al. Glucose metabolism and insulin secretion in infants with symptomatic ventricular septal defect. **Acta Paediatr. Scand.** v. 78, n. 4, p. 620-626, 1989.
214. LUNDELL, K. et al. Glucose metabolism and insulin secretion in children with cyanotic congenital heart disease. **Acta Paediatr.** v. 86, n. 10, p. 1082-1084, 1997.
215. STEFAN, M. A.; HOPMAN, W. M.; SMYTHE, J. F. Effect of activity restriction owing to heart disease on obesity. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med. [Internet]**. v. 159, n. 5, p. 477-481, 2005. Disponível em:  
<<http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=486006>>. Acesso em: 13 Jun. 2018.
216. PERIN, F. et al. [Overweight and obesity in children treated for congenital heart disease]. **An. Pediatr. (Barc) [Internet]**. pii: v. S1695-4033, n. 18, p. 30121-30128, 2018. doi: [10.1016/j.anpedi.2018.03.005](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.03.005)
217. TARP, J. B. et al. Cyanotic congenital heart disease and atherosclerosis. **Heart.** v. 103, n. 12, p. 897-900, 2017. doi:

10.1136/heartjnl-2016-311012

218. LILL, M. C.; PERLOFF, J. K.; CHILD, J. S. Pathogenesis of thrombocytopenia in cyanotic congenital heart disease. **Am. J. Cardiol. [Internet]**. v. 98, n. 2, p. 254-258, Jul. 2006. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.01.083>
219. MASCITELLI, L.; PEZZETTA, F.; GOLDSTEIN, M. R. Reduced body iron stores and atherosclerosis in patients with cyanotic congenital heart disease. **Int. J. Cardiol. [Internet]**. v. 146, n. 1, p. 117, 2011. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.09.085>
220. HARA, T. Early progression of atherosclerosis in children with chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome. **Rheumatology (Oxford)**. v. 53, n. 10, p. 1783-1787, 2014.
221. ALPSOY, S. et al. Atherosclerosis, some serum inflammatory markers in psoriasis. **G. Ital. Dermatol. Venereol.** v. 149, n. 2, p. 167-175, 2014.
222. SALEH, H. M. A. et al. Platelet activation: a link between psoriasis per se and subclinical atherosclerosis - a case-control study. **Br. J. Dermatol.** v. 169, n. 1, p. 68-75, 2013.
223. EVENSEN, K. et al. Increased subclinical atherosclerosis in patients with chronic plaque psoriasis. **Atherosclerosis [Internet]**. v. 237, n. 2, p. 499-503, 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.008>
224. ROBATI, R. M. et al. Increased serum leptin and resistin levels and increased carotid intima-media wall thickness in patients with psoriasis: is psoriasis associated with atherosclerosis? **J. Am. Acad. Dermatol. [Internet]**. v. 71, n. 4, p. 642-648, 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.06.006>
225. GUIN, A. et al. Effects of disease modifying anti-rheumatic drugs on subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction which has been detected in early rheumatoid arthritis: 1-year follow-up study. **Semin. Arthritis Rheum. [Internet]**. v. 43, n. 1, p. 48-54, 2013. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.12.027>
226. BOHR, A. H. et al. Premature subclinical atherosclerosis in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis. a review considering preventive measures. **Pediatr. Rheumatol.**

- [Internet]. v. 14, n. 1, p. 3, 2016. doi:  
<https://doi.org/10.1186/s12969-015-0061-5>
227. ÇIFTEL, M. et al. Carotid intima media thickness and arterial stiffness in children with acute rheumatic fever. **Pediatr. Cardiol.** [Internet]. v. 35, n. 1, p. 16-21, 2014. doi: 10.1007/s00246-013-0732-2
228. PERU, H. et al. The evaluation of carotid intima-media thickness in children with familial Mediterranean fever. **Clin. Rheumatol.** v. 27, n. 6, p. 689-694, 2008.
229. RUSCITTI, P. et al. Subclinical atherosclerosis and history of cardiovascular events in Italian patients with rheumatoid arthritis. **Medicine (Baltimore)** [Internet]. v. 96, n. 42, e8180, 2017. doi: 10.1097/MD.00000000000008180
230. BURGNER, D. P. et al. Early childhood hospitalisation with infection and subclinical atherosclerosis in adulthood: the cardiovascular risk in young finns study. **Atherosclerosis** [Internet]. v. 239, n. 2, p. 496-502, 2015. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.024>
231. CAMPBELL, L. A.; ROSENFELD, M. Infection and atherosclerosis development. **Arch. Med. Res.** v. 46, n. 5, p. 339-350, 2015.
232. LIUBA, P. et al. Acute infections in children are accompanied by oxidative modification of LDL and decrease of HDL cholesterol, and are followed by thickening of carotid intima-media. **Eur. Heart. J.** [Internet]. v. 24, n. 6, p. 515-521, 2003.
233. CHARAKIDA, M. et al. Endothelial dysfunction in childhood infection. **Circulation.** v. 111, n. 13, p. 1660-1665, 2005.
234. DRATVA, J. et al. Infectious diseases are associated with carotid intima media thickness in adolescence. **Atherosclerosis.** v. 243, n. 2, p. 609-615, 2015.
235. SCHMIDT, C. et al. Chlamydia pneumoniae seropositivity is associated with carotid artery intima-media thickness. **Stroke** [Internet]. v. 31, n. 7, p. 1526-1531, 2000. Disponível em: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.STR.31.7.1526>

236. VOLANEN, I. et al. Increased aortic intima-media thickness in 11-year-old healthy children with persistent chlamydia pneumoniae seropositivity. **Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.** v. 26, n. 3, p. 649-655, 2006.
237. ÇAKICI, M. et al. Evaluation of subclinical atherosclerosis in chronic sinusitis patients. **Turk. Kardiyol. Dern. Ars.** v. 43, n. 3, p. 234-241, 2015.
238. BABER, U. et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults. **J. Am. Coll. Cardiol. [Internet]**. v. 65, n. 11, p. 1065-1674, 2015. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.017>
239. CHARAKIDA, M. et al. Increased arterial stiffness in HIV-infected children: risk factors and antiretroviral therapy. **Antivir Ther.** v. 14, n. 8, p. 1075-1079, 2009.
240. GIULIANO, I. C. B. **Perfil de risco cardiovascular de crianças e adolescentes com vírus imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida: estudo PERI.** 2007. Tese (Doutorado)- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.
241. AUGUSTEMAK DE LIMA, L. R. et al. Dyslipidemia, chronic inflammation, and subclinical atherosclerosis in children and adolescents infected with HIV: the positHIVE health study. **PLoS One.**, v. 13, n. 1, e0190785 [f. 1-17], 2018. doi: 10.1371/journal.pone.0190785. eCollection 2018
242. NOTO, N. et al. Age-related acceleration of endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in subjects with coronary artery lesions after Kawasaki disease. **Pediatr. Cardiol. [Internet]**. v. 30, n. 3, p. 262-268, Apr. 2009. doi: 10.1007/s00246-008-9329-6
243. GOPALAN, K. et al. Carotid intima-media thickness and lipid profile in children with kawasaki disease. **JCR J. Clin. Rheumatol. [Internet]**. v. 24, n. 7, p. 385-389, Oct. 2018. doi: 10.1097/RHU.0000000000000754
244. WU, T. H. et al. Common carotid artery intima-media thickness is

- useful for diagnosis of the acute stage of Kawasaki disease. **BMC Pediatr [Internet]**. v. 14, n. 1, p. 98, 2014. doi: 10.1186/1471-2431-14-98
245. NOTO, N. et al. Characteristics of earlier atherosclerotic involvement in adolescent patients with Kawasaki disease and coronary artery lesions: significance of gray scale median on B-mode ultrasound. **Atherosclerosis [Internet]**. v. 222, n. 1, p. 106-109. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.049>
246. DIETZ, S. M. et al. Peripheral endothelial (Dys) function, arterial stiffness and carotid intima-media thickness in patients after kawasaki disease: a systematic review and meta-analyses. **PLoS One [Internet]**. v. 10, n. 7, e0130913, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0130913
247. JÄRVISALO, M. J. et al. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.** v. 22, n. 8, p. 1323-1328, 2002.
248. BURNS, K. M.; PEARSON, G. D.; KALTMAN, J. R. Novel initiatives of the National Institutes of Health to support congenital heart disease research. **Curr. Opin. Pediatr. [Internet]**. v. 25, n. 5, p. 585-590, 2013. doi: 10.1097/MOP.0b013e328364b8a7
249. SHIMODA, M. et al. Influence of atherosclerosis-related risk factors on serum high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with type 2 diabetes: comparison of their influence in obese and non-obese patients. **J. Diabetes Investig [Internet]**. v. 7, n. 2, p. 197-205, 2016. doi: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdi.12388>
250. SILVA, L. R. et al. Aterosclerose subclínica e marcadores inflamatórios em crianças e adolescentes obesos e não obesos. **Rev. Bras. Epidemiol.** São Paulo, v. 15, n. 4, p. 804-816. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2012000400012>
251. VERMA, S.; BUCHANAN, M. R.; ANDERSON, T. J. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. **Circulation.** v. 108, n. 17, p. 2054-2059, 2003. doi: 10.1161/01.CIR.0000089191.72957.ED
252. STORCH, A. S. et al. Métodos de investigação da função

- endotelial: descrição e suas aplicações methods of endothelial function assessment: description and applications. **Int. J. Cardiovasc. Sci. [Internet]**. v. 30, n. 3, p. e130-e137, 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/2359-4802.20170034>
253. CHARAKIDA, M. et al. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. **Eur Heart J**. v. 31, n. 23, p. 2854-2861, 2010. doi: 10.1093/eurheartj/ehq340
254. BRUYNDONCKX, L. et al. Assessment of endothelial dysfunction in childhood obesity and clinical use. **Oxid Med. Cell. Longev.** v. 2013, ID 174782, [19f], 2013. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/174782>
255. RIMOLDI, S. et al. Vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies: underlying mechanisms and future implications. **Swiss Med. Wkly. [Internet]**. v. 144, w13973 [11f], 2014. doi: <https://doi.org/10.4414/smw.2014.13973>
256. BOUTOUYRIE, P.; VERMEERSCH, S. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: “establishing normal and reference values” the reference values for arterial stiffness’ collaboration. **Eur. Heart. J. [Internet]**. v. 31, p. 2338-2350, 2010. doi: 10.1093/eurheartj/ehq165
257. LAURENT, S. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. **Eur. Heart. J**. v. 27, n. 21, p. 2588-2605.
258. MANCIA, G. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **Eur. Heart. J**. v. 34, n. 28, p. 2159-2219, 2013. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq151>
259. COTE, A.T. et al. Obesity and arterial stiffness in children significance. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. [Internet]**. v. 35, n. 4, p. 1038-1044, 2015. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.305062
260. KEEHN, L. et al. Measurement of pulse wave velocity in children: comparison of volumetric and tonometric sensors, brachial-femoral

- and carotid-femoral pathways. **J. Hypertens.** v. 32, n. 7, p. 1464-1469, 2014. doi: 10.1097/HJH.0000000000000203
261. RIBEIRO, F. A. Velocidade da onda de pulso, pressão arterial e adipocitocinas em adultos jovens: estudo do Rio de Janeiro. **Arq Bras. Cardiol. [online]**. 2009, v. 56, n. 1, p. 75-80, 2012.
262. ASMAR, R. et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. validation and clinical application studies. **Hypertens (Dallas, Tex 1979) [Internet]**. v. 26, n. 3, p. 485-490, Sep. 1995.
263. JO, C. O. et al. A simple method of measuring thoracic aortic pulse wave velocity in children: methods and normal values. **J. Am. Soc. Echocardiogr. [Internet]**. v. 23, n. 7, p. 735-740, 2010. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2010.04.018>
264. TOWNSEND, R. R. et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the american heart association. **Hypertension.** v. 66, p. 698-722, 2015.
265. HIDVÉGI, E. V. et al. Reference values of aortic pulse wave velocity in a large healthy population aged between 3 and 18 years. **J. Hypertens.** v. 30, n. 12, p. 2314-2321, 2012.
266. KYVELOU, S. M. G. et al. Arterial hypertension parental burden affects arterial stiffness and wave reflection to the aorta in young offsprings. **Int. J. Cardiol. [Internet]**. v. 144, n. 1, p. 156-160. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.12.154>
267. FISCHER, D. C. Pediatric reference values of carotid-femoral pulse wave velocity determined with an oscillometric device. **J Hypertens.** v. 30, n. 11, p. 2159-2167, 2012. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283582217
268. THURN, D. et al. Aortic pulse wave velocity in healthy children and adolescents: reference values for the vicorder device and modifying factors. **Am. J. Hypertens.** v. 28, n. 12, p. 1480-1488, 2015. doi: 10.1093/ajh/hpv048
269. WEBERRUß, H. et al. Increased intima-media thickness is not associated with stiffer arteries in children. **Atherosclerosis.** v. 242, n.1, p 48-55, 2015. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.045

270. WITTEKIND, S. G. et al. Normal values of aortic dimensions, distensibility, and pulse wave velocity in children and young adults: a cross-sectional study. **J. Cardiovasc. Magn. Reson. [Internet]**. v. 58, n. 1, p. 1-11, mar. 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.061>
271. COTE, A. T. et al. Obesity and arterial stiffness in children: Systematic review and meta-analysis. **Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.** v. 35, n. 4, p. 1038-1044, 2015. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.305062
272. CORREIA-COSTA, A. et al. Determinants of carotid-femoral pulse wave velocity in prepubertal children. **Int. J. Cardiol. [Internet]**. v. 218, p. 37-42, 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.05.060>
273. SAKURAGI, S. et al. Influence of adiposity and physical activity on arterial stiffness in healthy children the lifestyle of our kids study. **Hypertension**. v. 53, p. 611-616, 2009. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.123364
274. BATISTA, M. S. et al. Fatores associados ao aumento da rigidez arterial em crianças de 9 e 10 anos factors associated with arterial stiffness in children aged 9-10 years. **Rev. Saúde Pública**. v. 49, n. 23, p. 1-6, 2015.
275. PIGNOLI, P. et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. **Circulation [Internet]**. v. 74, n. 6, p. 1399-1406.
276. SALONEN, J. T.; SALONEN, R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. **Arterioscler Thromb.** v. 11, n. 5, p. 1245-1249, 1991.
277. BAUER, M. et al. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. **Swiss Med. Wkly.** v. 142, w13705, p. 1-9, 2012. doi: 10.4414/sm.w.2012.13705
278. HUANG, K. et al. Carotid intima-media thickness and serum endothelial marker levels in obese children with metabolic syndrome. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.** v. 164, n. 9, p. 846-851, 2010. doi: 10.1001/archpediatrics.2010.160

279. EIKENDAL, A. L. M. et al. Common carotid intima-media thickness relates to cardiovascular events in adults aged <45 years. **Hypertension**. v. 65, n. 4, p. 707-713, 2015. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04658
280. STEIN, J. H. et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the american society of echocardiography carotid intima-media thickness task force endorsed by the society for vascular. **J. Am. Soc. Echocardiogr.** v. 21, n. 2, p. 93-111, 2008. doi:10.1016/j.echo.2007.11.011
281. JÄRVISALO, M. J. et al. Increased aortic intima-media thickness: A marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. **Circulation**. v. 104, n. 24, p. 2943-2947, 2001.
282. DALLA POZZA, R. et al. Intima media thickness measurement in children: a statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. **Atherosclerosis [Internet]**. v. 238, n. 2, p. 380-387, 2015. doc: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.029>
283. ERKOÇOĞLU, M. et al. Carotid intima media thickness in adolescents with increased risk for atherosclerosis. **Turk. J. Pediatr. [Internet]**. v. 55, n. 5, p. 510-518, 2013. Disponível em: <[http://www.turkishjournalpediatrics.org/pediatrics/pdf/pdf\\_TJP\\_1247.pdf](http://www.turkishjournalpediatrics.org/pediatrics/pdf/pdf_TJP_1247.pdf)>. Acesso em: 13 jun. 2018.
284. SKILTON, M. R. et al. Weight gain in infancy is associated with carotid extra-medial thickness in later childhood. **Atherosclerosis [Internet]**. v. 233, n. 2, p. 370-374, 2014. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021915014000458>>. Acesso em: 31 May. 2015.
285. BÖHM, B. et al. Sex differences of carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents. **Atherosclerosis**. v. 206, n. 2, p. 458-463, Oct. 2009. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.016
286. LAMOTTE, C. et al. Increased intima-media thickness of the carotid artery in childhood: a systematic review of observational studies. **Eur. J. Pediatr.** v. 170, n. 6, p. 719-729, 2011. doi: 10.1007/s00431-010-1328-y

287. WEBERRUß, H. et al. Intima-media thickness does not differ between two common carotid artery segments in children. **PLoS One [Internet]**. v. 11, n. 3, e0149057, 2016. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149057>
288. JUONALA, M. et al. Childhood metabolic syndrome, inflammation and carotid intima-media thickness: the aboriginal birth cohort study. **Int. J. Cardiol. [Internet]**. v. 203, p. 32-36, Jan. 2016. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527315306379>>. Acesso em: 13 Mar 2016.
289. TANRIKULU, M. A. AGIRBASLI, M.; BERENSON, G. Primordial prevention of cardiometabolic risk in childhood. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology book series [Internet]*. 2016, v. 956, p. 489-496. Disponível em: [http://link.springer.com/10.1007/5584\\_2016\\_172](http://link.springer.com/10.1007/5584_2016_172)>. Acesso em: 18 Oct 2017.
290. MENEZES, A. M. B. et al. Adiposity during adolescence and carotid intima-media thickness in adulthood: results from the 1993 Pelotas Birth Cohort. **Atherosclerosis**. v. 255, p. 25-30, 2016.
291. BERENSON, G. S. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. **N. Engl. J. Med.** v. 338, n. 23, p. 1650-1656, 1998.
292. MEYER, A. A. et al. Improvement of Early vascular changes and cardiovascular risk factors in obese children after a six-month exercise program. **J. Am. Coll. Cardiol.** v. 48, n. 9, p. 1865-1870, 2006.
293. JOURDAN, C. et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. **J. Hypertens.** v. 23, n. 9, p. 1707-1715, 2005.
294. RIED-LARSEN, M. et al. Associations between objectively measured physical activity intensity in childhood and measures of subclinical cardiovascular disease in adolescence: prospective observations from the European Youth Heart Study. **Br. J. Sports Med. [Internet]**. v. 48, n. 20, p. 1502-1507, Oct 2014. Disponível em: <http://bjsm.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjsports-2012-091958>>. Acesso em: 18 Oct 2017.

295. DOYON, A. et al. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: Reference values and role of body dimensions. **Hypertension**. v. 62, n. 3, p. 550-556, 2013.
296. ENGELEN, L. et al. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: Relation with risk factors. **Eur. Heart J.** v. 34, n. 30, p. 2368-2380, 2013.
297. LUIJENDIJK, P. et al. Increased carotid intima – media thickness predicts cardiovascular events in aortic coarctation. **Int. J. Cardiol. [Internet]**. v. 176, n. 3, p. 776-781, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.090>>. Acesso em: 18 Oct 2017.
298. DE DIVITIIS, M. et al. Ambulatory blood pressure, left ventricular mass, and conduit artery function late after successful repair of coarctation of the aorta. **J. Am. Coll. Cardiol.** v. 41, n. 12, p. 2259-2265, 2003.
299. CURRIE, K. D. et al. Vascular and autonomic Function in Preschool-aged Children with Congenital Heart Disease. **Congenit Heart Dis.** v. 7, n. 3, p. 289-297, 2012.
300. TOMKIEWICZ-PAJAK, L. et al. Arterial stiffness in adult patients after Fontan procedure. **Cardiovasc Ultrasound [Internet]**. v. 12, n. 1, p. 15, Apr. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24716671>>. Acesso em: 18 Oct 2017.
301. GOLDSTEIN, B. H. et al. Endothelial function and arterial stiffness relate to functional outcomes in adolescent and young adult fontan survivors. **J. Am. Heart Assoc.** v. 5, n. 9, p. 1-12, 2016.
302. HÄCKER, A. L. et al. Increased arterial stiffness in children with congenital heart disease. **Eur. J. Prev. Cardiol. [Internet]**. v. 25, n. 1, p. 103-109, Jan. 2018. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2047487317737174>>. Acesso em: 18 Oct 2017.
303. DASGUPTA, K, et al. The 2014 Canadian hypertension education program recommendations for blood pressure measurement,

- diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. **Can J Cardiol.** v. 30, n. 5, p. 485-501, 2014.
304. DUNBAR-MASTERSON, C. General health status of children with D-transposition of the great arteries after the arterial switch operation. **Circulation.** v. 104, n. 12 Suppl 1, p. I138-I142, 2001.
305. VOGES, I. et al. Implications of early aortic stiffening in patients with transposition of the great arteries after arterial switch operation. **Circ Cardiovasc Imaging.** v. 6, n. 2, p. 245-253, 2013.
306. VOGES, I. et al. Aortic stiffening and its impact on left atrial volumes and function in patients after successful coarctation repair: a multiparametric cardiovascular magnetic resonance study. **J. Cardiovasc. Magn Reson.** [Internet]. 2016, v. 18, n. 1, p. 1–11. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12968-016-0278-6>>. Acesso em: 18 Oct 2017.
307. VOGES, I. et al. Frequent dilatation of the descending aorta in children with hypoplastic left heart syndrome relates to decreased aortic arch elasticity. **J. Am. Heart Assoc.** v. 4, n. 10, p. 1-11.
308. MERSICH, B. et al. Transposition of great arteries is associated with increased carotid artery stiffness. **Hypertension.** v. 47, n. 6, p. 1197–1202, 2006.
309. GROTENHUIS, H. B. et al. aortic elasticity and left ventricular function after arterial switch operation: Mr imaging-initial experience. **Radiology** [Internet]. v. 249, n. 3, p. 801-809, 2008. Disponível em: <<http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2492072013>>. Acesso em: 18 Oct 2017.
310. BIGLINO, G. et al. Reduced ascending aorta distensibility relates to adverse ventricular mechanics in patients with hypoplastic left heart syndrome: Noninvasive study using wave intensity analysis. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.** [Internet]. v. 144, n. 6, p. 1307-1314, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.08.028>>. Acesso em: 18 Oct 2017.
311. BRILI, S. et al. Evidence of vascular dysfunction in young patients with successfully repaired coarctation of aorta. **Atherosclerosis**

- [**Internet**]. v. 182, n. 1, p. 97-103, Sep. 2005. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002191500500105X>>. Acesso em: 18 Oct 2017.
312. LUIJENDIJK, P. et al. Increased carotid intima–media thickness predicts cardiovascular events in aortic coarctation. **Int. J. Cardiol. [Internet]**. v. 176, n. 3, p. 776-781, 2014. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016752731401300X>>. Acesso em: 18 Oct 2017.
313. VRIEND, J. W. J. et al. Increased carotid and femoral intima-media thickness in patients after repair of aortic coarctation: influence of early repair. **Am. Heart J.** v. 151, n. 1, p. 242-247, 2006.
314. SARKOLA, T. et al. Assessment of vascular phenotype using a novel very-high-resolution ultrasound technique in adolescents after aortic coarctation repair and/or stent implantation: relationship to central haemodynamics and left ventricular mass. **Heart**. v. 97, n. 21, p. 1788-1793, 2011.
315. OU, P. et al. Increased central aortic stiffness and left ventricular mass in normotensive young subjects after successful coarctation repair. **Am. Heart J.** v. 155, n. 1, p. 187-193, 2008.
316. KENNY, D. et al. Relationship of aortic pulse wave velocity and baroreceptor reflex sensitivity to blood pressure control in patients with repaired coarctation of the aorta. **Am. Heart J. [Internet]**. v. 162, n. 2, p. 398-404, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2011.03.029>>. Acesso em: 18 Oct 2017.
317. ROEGEL, J. C. et al. Vascular and neuroendocrine components in altered blood pressure regulation after surgical repair of coarctation of the aorta. **J. Hum. Hypertens.** v. 12, n. 8, p. 517-525, 1998.
318. TROJNARSKA, O. et al. Arterial stiffness and arterial function in adult cyanotic patients with congenital heart disease. **J. Cardiol. [Internet]**. v. 70, n. 1, p. 62-67, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2016.09.003>>. Acesso em: 18 Oct 2017.
319. CHEUNG, Y. F.; OU, X.; WONG, S. J. Central and peripheral

- arterial stiffness in patients after surgical repair of tetralogy of Fallot: implications for aortic root dilatation. **Heart [Internet]**. v. 92, n. 12, p. 1827-1830, 2006. Disponível em: <<http://heart.bmj.com/cgi/doi/10.1136/hrt.2006.091199>>. Acesso em: 18 Oct 2017.
320. SEKI, M. Aortic stiffness and aortic dilation in infants and children with tetralogy of fallot before corrective surgery: Evidence for intrinsically abnormal aortic mechanical property. **Eur. J. Cardio-thoracic Surg**. v. 41, n. 2, p. 277-282, 2012.
321. SAIKI, H. et al. Marked disparity in mechanical wall properties between ascending and descending aorta in patients with tetralogy of Fallot. **Eur. J. Cardio-thoracic Surg**. v. 41, n. 3, p. 570-573, 2012.
322. MIVELAZ, Y. et al. Noninvasive Assessment of Vascular Function in Postoperative Cardiovascular Disease (Coarctation of the Aorta, Tetralogy of Fallot, and Transposition of the Great Arteries). **Am. J. Cardiol. [Internet]**. v. 118, n. 4, p. 597-602, Aug. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.05.055>>. Acesso em: 18 Oct 2017.
323. MARCONDES, E. et al. **Pediatria Básica**: pediatria clínica especializada. São Paulo: Sarvier, 2004. (Tomo III).
324. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Atlas do censo demográfico 2010. Rio de Janeiro: IBGE, 2013. 156p.
325. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Estatísticas de Empreendedorismo. Rio de Janeiro: IBGE, 2008. (Séries Estudos e pesquisas, Informação Econômica, 15).
326. COMEGNO, M. C. (Org.). **SEADE 35 anos**: estatísticas públicas para o desenvolvimento do Estado de São Paulo. São Paulo: SEADE, 2014, 176 p.
327. XAVIER, H. T. et al. V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis. **Arq. Bras. Cardiol. [Internet]**. v. 101, n. 4, Suppl. 1, p. 1-20, 2013. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-)

- 782X2013004100001&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 18 Oct 2017.
328. SOUZA, M. A. C. A. et al. Association between birth weight and cardiovascular risk factors in adolescents. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 101, n. 1, p. 9-17, 2013.
329. LUBCHENCO, L. O. et al. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. **Pediatrics [Internet]**. v. 32, p. 793-800, Nov. 1963. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14075621>>. Acesso em: 18 Oct 2017.
330. FENTON, T. R.; KIM, J. H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. **BMC Pediatr [Internet]**. v. 13, n. 1, p. 59, 2013. Disponível em: <<http://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-13-59>>. Acesso em: 18 Oct 2017.
331. CROCKER, P. R. E. et al. Measuring general levels of physical activity [Internet]. **Med. Sci. Sports Exerc.** v. 29, n. 10, p. 1344-1349, Oct. 1997. Disponível em: <<http://gateway.isiknowledge.com/gateway/Gateway.cgi?GWVersion=2&SrcAuth=ResearchSoft&SrcApp=EndNote&DestLinkType=FullRecord&DestApp=WOS&KeyUT=WOS:A1997YA73600011>>. Acesso em: 18 Oct 2017.
332. GUEDES, D. P. et al. Medida da atividade física em jovens brasileiros: reprodutibilidade e validade do Paq-C e do Paq-A. **Rev. Bras. Med. do Esporte [Internet]**. v. 21, n. 6, p. 425-432, Dec. 2015. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1517-86922015000600425&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-86922015000600425&lng=pt&tlng=pt)>. Acesso em: 18 Oct 2017.
333. VOSS, C. et al. Validity and reliability of the Physical Activity Questionnaire for Children (PAQ-C) and Adolescents (PAQ-A) in individuals with congenital heart disease. **PLoS One.** v. 12, n. 4, p. 1-15, 2017.
334. TREMBLAY, M. S. et al. Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in school-aged children and youth. **Int. J. Behav Nutr. Phys. Act. [Internet]**. v. 8, n. 1, p. 98, 2011. Disponível em:

- <<http://ijbnpa.biomedcentral.com/articles/10.1186/1479-5868-8-98>>. Acesso em: 18 Oct 2017.
335. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. **Report of a WHO Expert Committee**. Geneva: WHO, 1995. (v. 854, World Health Organization technical report series). p. 1-452.
336. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO child growth standards**: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-forheight and body mass index-for-age : methods and development. Geneva: WHO, 2006. p. 312.
337. DE ONIS, M. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bull. World Health Organ. [Internet]**. v. 85, n. 9, p. 660-667, Sep. 2007. Disponível em: <[http://www-wds.worldbank.org/external/default/WDSContentServer/WDSP/IB/2006/02/02/000160016\\_20060202161329/Rendered/PDF/351170Benefit0incidence0practitioner.pdf](http://www-wds.worldbank.org/external/default/WDSContentServer/WDSP/IB/2006/02/02/000160016_20060202161329/Rendered/PDF/351170Benefit0incidence0practitioner.pdf)>. Acesso em: 18 Oct 2017.
338. LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F.; MARTORELL, R. **Anthropometric standardization reference manual**. Champaign, IL: Human Kinetics Books, 1988.
339. FERNÁNDEZ, J. R. et al. Changes in pediatric waist circumference percentiles despite reported pediatric weight stabilization in the United States. **Pediatr. Obes.** v. 12, n. 5, p. 347-355, Oct. 2017.
340. SHARMA, A. K. et al. LMS tables for waist-circumference and waist-height ratio Z-scores in children aged 5-19 y in NHANES III: Association with cardio-metabolic risks. **Pediatr. Res.** v. 78, n. 6, p. 723-129, 2015. doi: 10.1038/pr.2015.160.
341. FRISANCHO, A. **Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status** [Internet]. Ann Arbor, MI: University of Michigan Press, 1990. Disponível em: <<http://www.press.umich.edu/12198>>. Acesso em: 18 Oct 2017.
342. FIELDS, D. A.; GORAN, M. I.; MCCRORY, M. A. Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: a review. **Am. J. Clin. Nutr. [Internet]**. v. 75,

- n. 3, p. 453-467, Mar. 2002. Disponível em:  
<<https://academic.oup.com/ajcn/article/75/3/453/4689336>>.  
Acesso em: 18 Oct 2017.
343. DEMPSTER, P.; AITKENS, S. A new air displacement method for the determination of human body composition. **Med. Sci. Sports Exerc. [Internet]**. v. 27, n. 12, p. 1692-1697, Dec. 1995. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8614327>>. Acesso em: 18 Oct 2017.
344. BODPOD® Body Composition Tracking System. Operator's Manual. Concord, CA, USA: PN#2102946 Rev F, 2004.
345. FIELDS, D. A.; GORAN, M.I. Body composition techniques and the four-compartment model in children. **J. Appl. Physiol. (1985)**. v. 89, n. 2, p. 613-620, Aug. 2000.
346. MC CRORY, M. A. et al. Evaluation of a new air displacement plethysmograph for measuring human body composition. **Med. Sci. Sport Exerc.** v. 27, n. 12, p. 1686-1691, Dec. 1995.
347. CHIPLONKAR, S. et al. Reference centile curves for body fat percentage, fat-free mass, muscle mass and bone mass measured by bioelectrical impedance in Asian Indian children and adolescents. **Indian. Pediatr.** v. 54, n. 12, p. 1005-1011, 2017.
348. BURKE, B. The dietary history as a tool in research. **J. Am. Diet. Assoc.** v. 23, p. 1041-1046, 1947.
349. BUZZARD, M. 24-hours dietary recall and food record methods. **Nutr Epidemiol.** p. 57-70, 1998. doi: 10.1093/acprof:oso/9780195122978.001.0001
350. HUYNH, Q. et al. Relative contributions of adiposity in childhood and adulthood to vascular health of young adults. *Atherosclerosis [Internet]*. v. 228, n. 1, p. 259-264, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.022>>. Acesso em: 18 Oct 2017.
351. BRASIL. Ministerio da Saude. Registro fotográfico para inquéritos dietéticos: utensílios e porções. Campinas: Ministério da Saúde, 1996.
352. CONWAY, J. M.; INGWERSEN, L. A.; VINYARD, B. T.

- Effectiveness of the US Department of Agriculture 5-step multiple-pass method in assessing food intake in obese and nonobese women. **Am. J. Clin. Nutr.** v. 77, n. 5, p. 1171-8, 2003.
353. CONWAY, J. M.; INGWERSEN, L. A.; MOSHFEGH, A. J. Accuracy of dietary recall using the USDA five-step multiple-pass method in men: An observational validation study. **J. Am. Diet. Assoc. [Internet]**. v. 104, n. 4, p. 595-603, Apr. 2004. Disponível em:  
<<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002822304000082>>. Acesso em: 18 Oct 2017.
354. PINHEIRO, A. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. 4. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2000.
355. THOMPSON, F. E.; BYERS, T. Dietary assessment resource manual. **J. Nutr. [Internet]**. v. 124, n. 11, Suppl, p. 2245S–2317S, 1994. Disponível em:  
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7965210>>. Acesso em: 18 Oct 2017.
356. NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISA EM ALIMENTAÇÃO (NEPA). Tabela Brasileira de Composição de Alimentos - TACO. 4. ed.. Campinas: UNICAMP, 2011.
357. FISBERG, R. M.; VILLAR, B. S. **Manual de receitas e medidas caseiras para cálculo de inquéritos alimentares**: manual elaborado para auxiliar no procedimento de inquéritos alimentares. São Paulo: Signus, 2012. p. 1-71.
358. TOOZE, J. A. et al. A New Statistical Method for Estimating the Usual Intake of Episodically Consumed Foods with Application to Their Distribution. **J Am Diet Assoc [Internet]**. 2006 Oct, v. 106, n. 10, p. 1575–87. Disponível em:  
<<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002822306016907>>. Acesso em: 18 Oct 2017.
359. WILLETT, W. Implications of total energy intake for epidemiologic analyses. In: **Nutritional epidemiology**. 2. ed. New York : Oxford University Press, 1998. p. 514.
360. CASTRO, M. A. **Variabilidade intrapessoal e interpessoal da ingestão de nutrientes de crianças brasileiras**. 2011. Dissertação

(Mestrado) - Universidade de São Paulo, 2011.

361. NATIONAL INSTITUTES HEALTH (NIH). **The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents**. Bethesda, Maryland, EUA: NIH, v. 5, n. 5.267, p. 1-60, 2005.
362. BURCH, M.; DEDIEU, N. Almanac 2012: Congenital heart disease. The national society journals present selected research that has driven recent advances in clinical cardiology. **Egypt Hear J. [Internet]**. v. 65, n. 1, p. 21-29, Mar. 2013. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110260812001172>>. Acesso em: 01 May. 2015.
363. LIU, S. et al. Effect of folic acid food fortification in Canada on congenital heart disease subtypes. **Circulation**. v. 134, n. 9, p. 647-655, 2016.
364. WARNES, C. A. et al. Task force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. **J. Am. Coll. Cardiol. [Internet]**. v. 37, n. 5, p. 1170-1175, Apr. 2001. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109701012724>>. Acesso em: 20 Abr 2015.
365. BURCH, M. Congenital heart disease. **Medicine. Baltimore [Internet]**. v. 38, n. 10, p. 561-568, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2010.07.001>>. Acesso em: 20 Abr 2015.
366. RIAFAI, N.; WARNICK, G. R. **Handbook of lipoprotein testing**. Washington DC: AACC Press, 1997.
367. FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin. Chem**. v. 18, n. 6, p. 499-502, 1972.
368. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. **Pediatrics [Internet]**. v. 128, Supplement, p. S213-S256, 2011. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2009-2107C>>. Acesso em: 18 Oct 2017.

369. SRINIVASAN, V.; PAMULA, V. K.; FAIR, R. An integrated digital microfluidic lab-on-a-chip for clinical diagnostics on human physiological fluids. **Lab. Chip**. v. 4, n. 4, p. 310-315, 2004.
370. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**. v. 37, Suppl. 1, p. 81-90, 2014.
371. CAZZOLATO, G. , M. et al. The determination of lipoprotein Lp(a) by rate and endpoint nephelometry. **Clin. Chim. Acta [Internet]**. v. 135, n. 2, p. 203-208, Dec. 1983. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0009898183901365>>. Acesso em: 17 Apr 2016.
372. ISHIZU, T. et al. Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. **Heart Vessels [Internet]**. v. 19, n. 4, p. 189-195, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15278393>>. Acesso em: 17 Apr 2016.
373. WESTERHOF, N.; WESTERHOF, B. E. A review of methods to determine the functional arterial parameters stiffness and resistance. **J. Hypertens**. v. 31, n. 9, p. 1769-1775, Sep. 2013.
374. GOOTY, V. D. et al. Association between carotid intima media thickness, age, and cardiovascular risk factors in children and adolescents. **Metab. Syndr. Relat. Disord. [Internet]**. v. 16, n. 3, p. 122-126, Apr. 2018. Disponível em: <<http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/met.2017.0149>>. Acesso em: 17 Apr 2018.
375. MAGNUSSEN, C. G.; SMITH, K. J.; JUONALA, M. What the long term cohort studies that began in childhood have taught us about the origins of coronary heart disease. **Curr. Cardiovasc. Risk Rep. [Internet]**. v. 8, n. 2, p. 373, 2014. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s12170-014-0373-x>>. Acesso em: 17 Apr 2016.
376. HEART, N. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. **Pediatrics [Internet]**. v. 128, Suppl, p. S213-S256, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22084329>>. Acesso em: 17

Apr 2016.

377. MARELLI, A. J. M. et al. Congenital heart disease in the general population changing prevalence and age distribution. **Circulation [Internet]**. v. 115, n. 2, p. 163-172, 2007. Disponível em: <<http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627224>>. Acesso em: 17 Apr 2016.
378. MOONS, P. et al. Congenital heart disease in 111 225 births in Belgium: birth prevalence, treatment and survival in the 21st century. **Acta Paediatr [Internet]**. v. 98, n. 3, p. 472-427, 2009. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.2008.01152.x>>. Acesso em: 17 Apr 2016.
379. URBINA, E. M. et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the american heart association. **Hypertension [Internet]**. v. 54, n. 5, p. 919-950, 2009. Disponível em: <<http://hyper.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.192639>>. Acesso em: 17 Apr 2016.
380. PIEPOLI, M. F. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, constituted by representati. **Atherosclerosis**. v. 252, p. 207-274, 2016.
381. WARNES, C. A. et al. Task force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. **J. Am. Coll. Cardiol. [Internet]**. v. 37, n. 5, p. 1170-1175, 2001. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097,n.01\)01272-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097,n.01)01272-4)>. Acesso em: 17 Apr 2016.
382. VAN DER PLOEG, H. P. M. et al. Sitting time and all-cause mortality risk in 222 497 Australian adults. **Arch Intern Med [Internet]**. v. 172, n. 6, p. 494-500, Mar 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22450936>>. Acesso em: 17 Apr 2016.
383. NUTRITION COORDINATING CENTER (NCC). Nutrition Data System for Research (NDSR / NU). **Nutrition Coordinating Center**. Nutrition Data System For Research. In: Nutrition Data

System for Research, Manual. 2014.

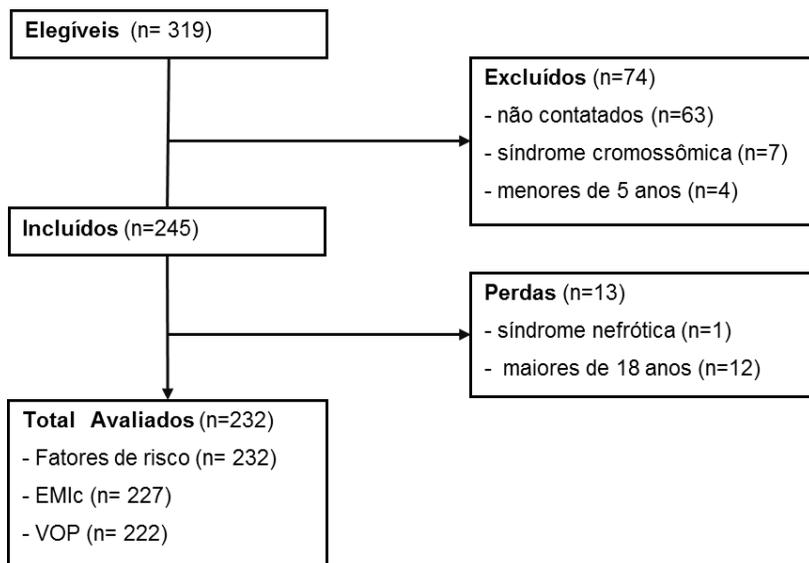
384. SRINIVASAN, V.; PAMULA, V. K.; FAIR, R. B. An integrated digital microfluidic lab-on-a-chip for clinical diagnostics on human physiological fluids. **Lab. Chip**. v. 4, n. 4, p. 310-315, 2004.
385. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. **Diabetes Care [Internet]**. v. 40, Suppl. 1, p. S11-S24, Jan. 2017. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27979889>>. Acesso em: 08 Nov. 2017.
386. LEDUE, T. B.; RIFAI, N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. **Clin. Chem. [Internet]**. 2003 Aug, v. 49, n. 8, p. 1258-71. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12881440>>. Acesso em: 17 Apr 2016.
387. LIU, R. S. et al. Socioeconomic position is associated with carotid intima-media thickness in mid-childhood: The longitudinal study of Australian children. **J. Am. Heart. Assoc.** v. 6, n. 8, p. 1-16, 2017.
388. LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Arterioscler Thromb Vasc. Biol.** v. 32, n. 9, p. 2045-2051, 2012.
389. ÇIFTEL, M. et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in children with irreversible pulmonary hypertension due to congenital heart disease. **Ann. Pediatr. Cardiol. [Internet]**. v. 5, n. 2, p. 160, 2012. Disponível em: <<http://www.annalspc.com/text.asp?>>. Acesso em: 17 Apr 2016.

## APÊNDICES



## APÊNDICE A: FLUXOGRAMA DO RECRUTAMENTO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CARDIOPATIA CONGÊNITA

Crianças e Adolescentes Atendidos em dois hospitais referência de Florianópolis, Santa Catarina, 2017.



**Fonte:** A própria autora.

**APÊNDICE B: TERMO DE ASSENTIMENTO****UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE  
COLETIVA****TERMO DE ASSENTIMENTO**

Assentimento Informado para participar da pesquisa: *Perfil de risco para aterosclerose em crianças e adolescentes portadores de cardiopatia congênita*

Nome da Criança ou adolescente: \_\_\_\_\_

Como você sabe, meu nome é **Silvia Meyer Cardoso** e sou especialista em coração de crianças e adolescentes, e sou responsável por um trabalho que está estudando se alguma criança ou adolescente, com problemas no coração como você, apresentam alguma alteração que possa leva-lo a ter alguma outra doença no coração ou derrame cerebral, quando você for um adulto.

Eu já conversei com seus pais e eles concordaram em sua participação, mas se você não quiser, não precisa participar.

Este estudo será feito por meio de exames de sangue e de ultrassom das artérias do pescoço e do braço, semelhante ao ecocardiograma que você faz quando vem ao hospital para suas consultas de rotina. Nestes exames procuramos por alterações que possam nos dizer se haverá alguma possibilidade de no futuro, quando for um adulto, você apresentar alguma doença do coração ou do cérebro. Caso eu encontre alguma alteração, você poderá ser tratado e assim deixará de ter riscos na vida adulta.

Sua participação no estudo será voluntária, ou seja, você só participará se quiser.

Você poderá desistir a qualquer momento, sem problema. Também o fato de se negar a participar não vai mudar nada no

tratamento que você já vem recebendo.

Para a realização dos exames de laboratório será necessário coletar sangue em um dos braços, como se faz nos outros exames de sangue. Também será realizado um exame chamado de ultrassom de carótidas, semelhante ao ecocardiograma, onde se coloca um gel no pescoço e com um aparelho igual ao do eco, vai fazer com que as imagens apareçam na tela do computador. Assim como o ecocardiograma, este exame não dói nada e demora cerca de 15 a 20 minutos.

Seus pais já estão cientes de que não haverá qualquer tipo de pagamento ou outra forma de recompensa, por você estar participando do estudo.

Uma coisa importante é que ninguém além de mim e de outra pesquisadora que está me auxiliando no estudo, saberá sobre os resultados dos exames, ou qualquer outra informação a seu respeito. Somente quando o estudo terminar, você e seus responsáveis serão avisados dos resultados. Estes resultados poderão ser muito úteis para ajudar a melhorar a vida adulta de muitas crianças com problemas no coração como você, e por isso estes dados serão publicados em revistas especializadas na área médica.

Eu entendi que a pesquisa é sobre os riscos de doenças cardíacas, em crianças com problemas no coração, como eu. Também compreendi que eu concordar em fazer parte dessa pesquisa significa que irei fazer alguns exames, como: exames de sangue e ultrassom de carótidas.

**Eu aceito participar dessa pesquisa.**

Assinatura da criança/adolescente: \_\_\_\_\_

Assinatura dos pais/responsáveis: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

Data: ...../...../.....

---

Em caso de dúvidas relacionadas aos procedimentos éticos da pesquisa, favor entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, do Hospital Infantil Joana de Gusmão, pelo telefone (48) 32519092  
Contato da pesquisadora: 3721 9125, 3251 9183 OU 99891283

**APÊNDICE C: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

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

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

Eu, \_\_\_\_\_

Responsável pelo menor \_\_\_\_\_

afirmo que após explicação da pesquisadora Silvia Meyer Cardoso, compreendi que:

Este estudo é parte do trabalho de tese de doutorado da pesquisadora.

Que esta pesquisa sobre os riscos cardiovasculares em crianças com cardiopatias congênitas, tem por objetivo determinar se as crianças com problemas no coração, têm maior risco de desenvolver algumas doenças do coração quando se tornarem adultos, como o infarto, a hipertensão arterial, ou um “derrame”.

Também compreendi que eu concordo que meu filho em fazer parte dessa pesquisa significa que estou autorizando que meu filho seja submetido à exame médico (medida de peso, altura, circunferência da cintura, pressão arterial), realização de exames laboratoriais, para os quais se fará necessária coleta de sangue e realização de exames de imagem (ultrassom de carótidas).

A participação e do meu (minha) filho (a) será importante porque permitirá identificar ainda na infância fatores que o podem colocá-lo (a) sob risco de desenvolver doenças ainda mais graves no coração quando for adulto.

Sei que a 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. Sei também que não sou obrigada a participar desta pesquisa se não quiser. Isto não mudará em nada no atendimento de meu (minha) filho (a). Fui orientado (a) que se por qualquer motivo, eu ou meu filho (a) mudarmos de ideia, podemos

desistir de participar da pesquisa.

Fui informado (a) de que o meu nome e o do meu filho não serão divulgados e que somente as pesquisadoras terão acesso aos dados e que todas as informações serão mantidas em segredo e somente serão utilizados para este estudo.

**Eu concordo em participar deste estudo.**

Assinatura dos pais/responsáveis: \_\_\_\_\_

Assinatura da criança/adolescente: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

Data: ...../...../.....

Se tiver alguma dúvida a respeito da pesquisa, entrar em contato pelo telefone: 3721 9125, 3721 9183 OU 99891283.

*Em caso de dúvidas relacionadas aos procedimentos éticos da pesquisa, favor entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, do Hospital Infantil Joana de Gusmão, pelo telefone (48) 32519092*

## APÊNDICE D: FORMULÁRIO SEMIESTRUTURADO PARA COLETA DE DADOS

<b>Registro Número: Data:</b> ___/___/___
<b>1. Informações gerais</b>
<b>Identificação:</b> _____
<b>Data Nascimento:</b> ___/___/___ <b>Idade atual:</b> _____ anos
<b>Sexo:</b> ( 0 ) Feminino ( 1 ) Masculino
<b>Etnia:</b> ( 0 ) indígena ( 1 ) preta ( 2 ) parda ( 3 ) branca ( 4 ) amarela
<b>Escolaridade</b> _____ anos
<b>2. Dados socioeconômicos:</b>
<b>Escolaridade Mãe</b> _____ anos <b>Pai:</b> _____ anos <b>Escolaridade Pai:</b> _____
<b>Ocupação Mãe:</b> _____ <b>Ocupação Pai:</b> _____
No MÊS PASSADO, qual foi aproximadamente sua renda familiar em reais, isto é, a soma de todos os rendimentos (salários, bolsa família, soldo, pensão, aposentadoria, aluguel etc.), já com descontos, de todas as pessoas que sempre contribuem com as despesas de sua casa?
(Caso o entrevistado fale em salários mínimos, pergunte o valor do salário mínimo ao qual se refere e registre os valores em reais. Caso o entrevistado não saiba o valor do salário mínimo considere o valor de R\$835. Caso não saiba informar a renda registrar como 999999) _____
<b>Número de pessoas que moram na casa (total):</b> _____
<b>3. Dados sobre pré-natal e nascimento</b>
<b>Realizou pré-natal:</b> ( 0 ) sim ( 1 ) não A partir de que mês: _____
<b>Diabetes gestacional:</b> ( 0 ) sim ( 1 ) não <b>HAS:</b> ( 0 ) sim ( 1 ) não
<b>Outras intercorrências:</b> _____
<b>Peso pré-gestacional:</b> _____ kg <b>Ganho de peso gestacional:</b> _____ kg
<b>Tipo de parto:</b> ( 0 ) Cesariana ( 1 ) vaginal <b>Idade Gestacional:</b> _____ semanas
<b>Peso nascer:</b> _____ g

<b>4. Dados clínicos relatados</b>							
<b>Internações:</b> ( 0 ) sim ( 1 ) não Número de internações: _____							
Motivo 1: _____ Data: _____ Motivo 5: _____ Data: _____							
Motivo 2: _____ Data: _____ Motivo 6: _____ Data: _____							
Motivo 3: _____ Data: _____ Motivo 7: _____ Data: _____							
Motivo 4: _____ Data: _____ Motivo 8: _____ Data: _____							
<b>Uso de medicamentos:</b> ( 0 ) sim ( 1 ) não							
Quais? _____							
<b>5. Histórico Familiar</b>							
	<b>Idade</b>	<b>Obesi- dade</b>	<b>Dislipi- demia</b>	<b>DM</b>	<b>HAS</b>	<b>IAM precoce</b>	<b>AVC</b>
<b>Mãe</b>							
<b>Pai</b>							
<b>Irmão</b>							
<b>Irmão</b>							
<b>Irmão</b>							
<b>Irmão</b>							
<b>Avó materno</b>							
<b>Avô materno</b>							
<b>Avó paterno</b>							
<b>Avô paterno</b>							
<b>Registro Número: Data: ___/___/___</b>							
<b>6. Dados clínicos</b>							
<b>Tipo de cardiopatia: Qual diagnóstico</b>							
1) _____							
2) _____							
3) _____							
<b>Procedimento cardíaco:</b> ( 0 ) sim ( 1 ) não Qual?							

( 0 ) cateterismo cardíaco ( 1 ) cirurgia cardíaca ( 2 ) ambos

**Se cateterismo cardíaco, qual?:**

( 0 ) cateterismo diagnóstico ( 1 ) cateterismo terapêutico ( 2 ) ambos

**Se cirurgia cardíaca:**

( \_\_\_ ) número de intervenções,

Cirurgia 1: CEC sim( \_\_\_ ) tempo \_\_\_ min. Não( \_\_\_ ) Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Cirurgia 2: CEC sim( \_\_\_ ) tempo \_\_\_ min. Não( \_\_\_ ) Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Cirurgia 3: CEC sim( \_\_\_ ) tempo \_\_\_ min. Não( \_\_\_ ) Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Exame físico**

**Pressão arterial:** \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ mmHg

**Presença cianose:** ( ) sim ( ) não

**7. Exames Laboratoriais**

Data da coleta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Colesterol total \_\_\_\_\_ mg/dL

LDL-colesterol \_\_\_\_\_ mg/dL

HDL-colesterol \_\_\_\_\_ mg/dL

Triglicerídeos \_\_\_\_\_ mg/dL

Glicose \_\_\_\_\_ mg/dL

Proteína C-reativa \_\_\_\_\_ mg/L

**8. Espessura do complexo médio intimal da artéria carótida e VOP**

EMÍcd: \_\_\_\_\_ mm EMÍce: \_\_\_\_\_ mm VOP: \_\_\_\_\_ m/s

**9. Avaliação Nutricional**

**9.1 Avaliação antropométrica**

Peso: \_\_\_\_\_ kg Estatura: \_\_\_\_\_ cm Circunferência do braço: \_\_\_\_\_ cm

Circunferência da cintura: (Taylor) \_\_\_\_\_ cm (Fernandez) \_\_\_\_\_ cm (Freedman) \_\_\_\_\_ cm

DCT: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ mm DCSE: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ mm

DCB: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ mm DCSI: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ mm

**- Índices antropométricos (escore z)**

P/E: P/I : E/I : IMC /I:

<p><b>Pletismografia (Dados no software)</b></p> <p>Massa corporal total _____ kg</p> <p>Massa magra _____ kg _____ %</p> <p>Massa de gordura _____ kg _____ %</p> <p>Peso mãe: aferido: ___ kg referido: ___ kg</p> <p>Estatura: mãe aferido: ___ cm referido: ___ cm</p>
<p><b>9.2 História Alimentar</b></p> <p><b>Leite materno:</b> ( 0 ) sim ( 1 ) não</p> <p><b>Duração aleitamento materno exclusivo:</b> _____</p> <p><b>Duração do aleitamento materno:</b> _____</p> <p><b>Leite artificial (Quais):</b> _____</p> <p><b>Quando ofereceu:</b></p> <p>Água _____ Chá _____ Fruta _____ Papinha salgada _____</p> <p><b>Apresenta intolerância ou alergia alimentar:</b> ( 0 ) não ( 1 ) sim</p> <p>Qual? _____</p> <p><b>Ingestão hídrica diária?</b> _____ copos</p> <p><b>Função intestinal?</b></p> <p>( 0 ) &lt;1 vez/dia ( 1 ) diariamente ( 2 ) dia alterando ( 3 ) constipado</p> <p><b>Alterações de peso recentes:</b> ( 0 ) sim ( 1 ) não. Quanto? _____</p> <p><b>Suplementação/ Complementação Nutricional:</b></p> <p>( 0 ) vitaminas ( 1 ) minerais ( 2 ) proteínas ( 3 ) TCM ( 4 ) ômega 3 ( 5 ) outros</p>
<p><b>Registro Número: Data:</b> ___/___/___</p>







## **ANEXOS**



## ANEXO A: Valores de normalidade para EMI e VOP

*Age-dependent Percentiles for Boys and Girls*

cIMT GIRLS									
Age	P3	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97
7	0.380	0.388	0.400	0.420	0.442	0.463	0.482	0.493	0.500
7.5	0.381	0.389	0.401	0.421	0.442	0.463	0.482	0.494	0.501
8	0.384	0.391	0.404	0.423	0.445	0.467	0.486	0.497	0.504
8.5	0.386	0.394	0.406	0.426	0.448	0.470	0.489	0.500	0.508
9	0.389	0.397	0.409	0.429	0.451	0.473	0.492	0.504	0.511
9.5	0.392	0.400	0.412	0.432	0.454	0.476	0.495	0.507	0.514
10	0.395	0.403	0.415	0.435	0.457	0.479	0.499	0.510	0.517
10.5	0.397	0.405	0.417	0.438	0.460	0.482	0.501	0.513	0.520
11	0.399	0.407	0.420	0.440	0.463	0.485	0.504	0.516	0.523
11.5	0.401	0.409	0.422	0.442	0.465	0.487	0.506	0.518	0.525
12	0.403	0.411	0.423	0.444	0.466	0.488	0.508	0.519	0.527
12.5	0.404	0.412	0.424	0.445	0.467	0.489	0.509	0.521	0.528
13	0.405	0.413	0.425	0.446	0.468	0.490	0.510	0.521	0.529
13.5	0.405	0.413	0.426	0.446	0.469	0.491	0.510	0.522	0.529
14	0.405	0.414	0.426	0.446	0.469	0.491	0.510	0.522	0.529
14.5	0.406	0.414	0.426	0.446	0.469	0.491	0.510	0.522	0.529
15	0.406	0.414	0.426	0.446	0.469	0.491	0.510	0.521	0.529
15.5	0.406	0.414	0.426	0.446	0.469	0.490	0.510	0.521	0.529
16	0.406	0.414	0.426	0.446	0.469	0.490	0.510	0.521	0.528
16.5	0.406	0.414	0.426	0.446	0.469	0.490	0.510	0.521	0.528
17	0.406	0.414	0.426	0.447	0.469	0.490	0.510	0.521	0.528
17.5	0.407	0.415	0.427	0.447	0.469	0.490	0.510	0.521	0.528
18	0.407	0.415	0.427	0.447	0.469	0.491	0.510	0.521	0.528

cIMT BOYS									
Age	P3	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97
7.5	0.405	0.412	0.423	0.442	0.463	0.484	0.502	0.514	0.521
8	0.404	0.412	0.423	0.442	0.463	0.484	0.502	0.514	0.521
8.5	0.404	0.412	0.423	0.442	0.462	0.483	0.502	0.513	0.521
9	0.404	0.411	0.423	0.441	0.462	0.483	0.502	0.513	0.520
9.5	0.404	0.411	0.423	0.441	0.462	0.483	0.502	0.513	0.520
10	0.404	0.411	0.423	0.441	0.462	0.483	0.502	0.513	0.520
10.5	0.404	0.412	0.423	0.442	0.463	0.483	0.502	0.513	0.521
11	0.405	0.412	0.423	0.442	0.463	0.484	0.502	0.514	0.521
11.5	0.405	0.412	0.424	0.442	0.463	0.484	0.503	0.514	0.522
12	0.406	0.413	0.424	0.443	0.464	0.485	0.504	0.515	0.522
12.5	0.406	0.414	0.425	0.444	0.465	0.486	0.504	0.516	0.523
13	0.407	0.414	0.426	0.445	0.466	0.487	0.506	0.517	0.524
13.5	0.408	0.416	0.427	0.446	0.467	0.488	0.507	0.518	0.526
14	0.409	0.417	0.428	0.447	0.468	0.489	0.508	0.520	0.527
14.5	0.411	0.418	0.430	0.449	0.470	0.491	0.510	0.522	0.529
15	0.412	0.420	0.431	0.450	0.472	0.493	0.512	0.524	0.531
15.5	0.414	0.421	0.433	0.452	0.473	0.495	0.514	0.525	0.533
16	0.415	0.423	0.434	0.454	0.475	0.496	0.516	0.527	0.535
16.5	0.417	0.424	0.436	0.455	0.477	0.498	0.518	0.529	0.537
17	0.418	0.426	0.437	0.457	0.478	0.500	0.519	0.531	0.539
17.5	0.420	0.427	0.439	0.458	0.480	0.502	0.521	0.533	0.540
18	0.420	0.428	0.439	0.459	0.481	0.502	0.522	0.533	0.541

PWV $\beta$ GIRLS									
Age	P3	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97
7	3.222	3.304	3.434	3.667	3.946	4.252	4.550	4.741	4.869
7.5	3.224	3.306	3.436	3.668	3.948	4.252	4.550	4.740	4.868
8	3.238	3.319	3.449	3.678	3.955	4.256	4.550	4.737	4.863
8.5	3.252	3.332	3.460	3.687	3.961	4.258	4.548	4.733	4.858
9	3.263	3.343	3.470	3.695	3.965	4.259	4.546	4.728	4.851
9.5	3.272	3.351	3.477	3.700	3.968	4.259	4.542	4.722	4.843
10	3.277	3.356	3.481	3.702	3.967	4.254	4.534	4.712	4.832
10.5	3.278	3.356	3.480	3.698	3.961	4.245	4.522	4.697	4.815
11	3.277	3.354	3.477	3.693	3.952	4.233	4.506	4.680	4.796
11.5	3.276	3.352	3.473	3.688	3.944	4.222	4.492	4.663	4.778
12	3.274	3.350	3.470	3.683	3.938	4.214	4.482	4.652	4.766
12.5	3.271	3.347	3.467	3.680	3.935	4.210	4.477	4.647	4.761
13	3.266	3.342	3.463	3.677	3.932	4.209	4.478	4.648	4.763
13.5	3.258	3.335	3.457	3.672	3.930	4.209	4.481	4.653	4.769
14	3.246	3.323	3.447	3.665	3.926	4.210	4.486	4.662	4.780
14.5	3.231	3.309	3.435	3.657	3.924	4.214	4.497	4.677	4.798
15	3.215	3.296	3.424	3.651	3.925	4.223	4.514	4.699	4.825
15.5	3.205	3.287	3.418	3.651	3.932	4.239	4.539	4.731	4.860
16	3.202	3.286	3.421	3.660	3.949	4.265	4.575	4.773	4.907
16.5	3.208	3.294	3.432	3.677	3.975	4.301	4.621	4.826	4.965
17	3.219	3.307	3.448	3.701	4.007	4.344	4.675	4.887	5.031
17.5	3.232	3.323	3.468	3.728	4.043	4.390	4.733	4.953	5.102
18	3.244	3.337	3.485	3.751	4.074	4.430	4.782	5.009	5.163
PWV $\beta$ BOYS									
Age	P3	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	P97
7.5	3.067	3.178	3.353	3.652	3.995	4.351	4.681	4.882	5.015
8	3.084	3.194	3.365	3.660	3.999	4.349	4.674	4.873	5.004
8.5	3.109	3.216	3.385	3.674	4.005	4.348	4.665	4.860	4.987
9	3.134	3.240	3.405	3.687	4.012	4.346	4.656	4.846	4.971
9.5	3.158	3.262	3.423	3.700	4.018	4.345	4.648	4.834	4.955
10	3.181	3.283	3.441	3.713	4.024	4.345	4.641	4.823	4.942
10.5	3.204	3.304	3.459	3.726	4.031	4.345	4.636	4.813	4.930
11	3.227	3.325	3.478	3.740	4.039	4.346	4.631	4.804	4.919
11.5	3.252	3.348	3.498	3.753	4.046	4.346	4.624	4.794	4.905
12	3.276	3.370	3.516	3.765	4.050	4.343	4.614	4.779	4.887
12.5	3.297	3.389	3.531	3.775	4.052	4.338	4.601	4.761	4.866
13	3.314	3.403	3.543	3.781	4.052	4.331	4.588	4.744	4.847
13.5	3.323	3.411	3.549	3.783	4.050	4.324	4.577	4.731	4.832
14	3.325	3.412	3.549	3.782	4.048	4.320	4.571	4.724	4.825
14.5	3.318	3.406	3.544	3.778	4.046	4.320	4.573	4.726	4.828
15	3.305	3.394	3.534	3.773	4.044	4.324	4.581	4.738	4.841
15.5	3.285	3.377	3.521	3.765	4.045	4.332	4.596	4.758	4.864
16	3.262	3.357	3.505	3.758	4.047	4.344	4.618	4.786	4.896
16.5	3.235	3.333	3.487	3.750	4.050	4.359	4.645	4.820	4.935
17	3.207	3.309	3.468	3.742	4.055	4.377	4.676	4.858	4.978
17.5	3.178	3.284	3.450	3.734	4.059	4.395	4.707	4.897	5.022
18	3.168	3.276	3.443	3.731	4.061	4.402	4.717	4.910	5.037

Fonte: Weberrub, (2015).

## ANEXO B: Cinco passos da técnica de "*Multiple Pass Method*"

- **Passo 1 - Listagem rápida dos alimentos:** o indivíduo relata os alimentos e bebidas consumidos de maneira interrupta. A intenção é evitar que ocorram lapsos de memória, o que prejudicaria a qualidade do relato;
- **Passo 2 - Listagem de alimentos comumente esquecidos:** verificar se consumo de alimentos comumente esquecidos, como doces, balas, cafés e refrigerantes, se há grandes lacunas de tempo, se há refeições perdidas ou bebidas em falta e inserir os alimentos esquecidos;
- **Passo 3 - Definição do horário e refeição:** informação sobre o tipo da refeição e horários;
- **Passo 4 - Ciclo de detalhamento e revisão:** informações detalhadas sobre os alimentos/bebidas consumidos, principalmente informações quanto ao modo de preparo e medidas caseiras e também verificar se há possíveis refeições perdidas, bebidas e lanches e qualquer outra informação que possa ter sido esquecida anteriormente;
- **Passo 5 - Revisão final:** verifica se um determinado alimento consumido durante o dia não foi previamente registrado. É realizada uma revisão final das informações e sondagem sobre alimentos que tenha sido consumidos e não foram relatados.

**Fonte:** Conway; Ingwersen; Moshfegh (2004) e Conway et al., (2003).

**ANEXO C: *Physical Activity Questionnaire for Older Children (PAQ-C)***

**PAQ-C (*Physical Activity Questionnaire for Older Children*)**

1. Você fez alguma das seguintes atividades nos **ÚLTIMOS 7 DIAS**?  
Se sim, quantas vezes e qual a duração?

Atividades	Nenhuma	1-2	3-4	5-6	7 ou +	Duração (minutos)
Saltos	<input type="checkbox"/>					
Atividade física no parque ou playground	<input type="checkbox"/>					
Pique	<input type="checkbox"/>					
Caminhada	<input type="checkbox"/>					
Andar de bicicleta	<input type="checkbox"/>					
Correr ou trotar	<input type="checkbox"/>					
Ginástica aeróbica	<input type="checkbox"/>					
Natação	<input type="checkbox"/>					
Dança	<input type="checkbox"/>					
Andar de skate	<input type="checkbox"/>					
Futebol/futsal	<input type="checkbox"/>					
Voleibol	<input type="checkbox"/>					
Basquete	<input type="checkbox"/>					
“Caçador”	<input type="checkbox"/>					
Handebol	<input type="checkbox"/>					
Tênis	<input type="checkbox"/>					
Judô ou outras artes marciais	<input type="checkbox"/>					
Capoeira	<input type="checkbox"/>					
Outros:	<input type="checkbox"/>					

2. Nos últimos 7 dias, durante as aulas de Educação Física, o quanto você foi ativo (jogou intensamente, correu, saltou e arremessou)?

- Eu não faço as aulas .....
- Raramente .....  Marque
- Algumas vezes .....  apenas
- Frequentemente .....  uma
- Sempre .....  opção

3. Nos últimos 7 dias, o que você fez na maior parte do **RECREIO**?

- Ficou sentado (conversando, lendo, ou fazendo trabalho de casa) .....  Marque apenas uma opção
- Ficou em pé, parado ou andou .....
- Correu ou jogou um pouco .....
- Correu ou jogou um bocado .....
- Correu ou jogou intensamente a maior parte do tempo .....

## 4. Nos últimos 7 dias, o que você fez normalmente durante o horário do almoço (além de almoçar)?

- Ficou sentado (conversando, lendo, ou fazendo trabalho de casa) .....  Marque apenas uma opção
- Ficou em pé, parado ou andou .....
- Correu ou jogou um pouco .....
- Correu ou jogou um bocado .....
- Correu ou jogou intensamente a maior parte do tempo .....

5. Nos últimos 7 dias, quantos dias da semana você praticou algum esporte, dança, ou jogos em que você foi muito ativo, **LOGO DEPOIS DA ESCOLA**?

- Nenhum dia .....  Marque apenas uma opção
- 1 vez na semana passada .....
- 2 ou 3 vezes na semana passada .....
- 4 vezes na semana passada .....
- 5 vezes na semana passada .....

6. Nos últimos 7 dias, quantas vezes você praticou algum esporte, dança, ou jogos em que você foi muito ativo, **A NOITE**?

- Nenhum dia .....  Marque apenas uma opção
- 1 vez na semana passada .....
- 2-3 vezes na semana passada .....
- 4-5 vezes na semana passada .....
- 6-7 vezes na semana passada .....

7. **NO ÚLTIMO FINAL DE SEMANA** quantas vezes você praticou

algum esporte, dança, ou jogos em que você foi muito ativo?

- |                 |       |                          |                         |
|-----------------|-------|--------------------------|-------------------------|
| Nenhum dia      | ..... | <input type="checkbox"/> |                         |
| 1 vez           | ..... | <input type="checkbox"/> | Marque apenas uma opção |
| 2-3 vezes       | ..... | <input type="checkbox"/> |                         |
| 4-5 vezes       | ..... | <input type="checkbox"/> |                         |
| 6 ou mais vezes | ..... | <input type="checkbox"/> |                         |

8. Qual das opções abaixo melhor representa você nos últimos 7 dias?

- |   |                          |                         |
|---|--------------------------|-------------------------|
| a) Todo ou quase todo o meu tempo livre eu utilizei fazendo coisas que envolvem pouco esforço físico (assistir TV, fazer trabalho de casa, jogar videogames)                      | <input type="checkbox"/> |                         |
| b) Eu pratiquei alguma atividade física (1-2 vezes na última semana) durante o meu tempo livre (ex. Praticou esporte, correu, nadou, andou de bicicleta, fez ginástica aeróbica). | <input type="checkbox"/> | Marque apenas uma opção |
| c) Eu pratiquei atividade física no meu tempo livre (3-4 vezes na semana passada)   | <input type="checkbox"/> |                         |
| d) Eu geralmente pratiquei atividade física no meu tempo livre (5-6 vezes na semana passada)  | <input type="checkbox"/> |                         |
| e) Eu pratiquei atividade física regularmente no meu tempo livre na semana passada (7 ou mais vezes)  | <input type="checkbox"/> |                         |

9. Comparando você com outras pessoas da mesma idade e sexo, como você se considera?

- |                       |       |                          |                         |
|-----------------------|-------|--------------------------|-------------------------|
| Muito mais em forma   | ..... | <input type="checkbox"/> |                         |
| Mais em forma         | ..... | <input type="checkbox"/> | Marque apenas uma opção |
| Igualmente em forma   | ..... | <input type="checkbox"/> |                         |
| Menos em forma        | ..... | <input type="checkbox"/> |                         |
| Completamente fora de | ..... | <input type="checkbox"/> |                         |

10. Você teve algum problema de saúde na semana passada que impediu que você fosse normalmente ativo?

- |     |       |                          |
|-----|-------|--------------------------|
| Sim | ..... | <input type="checkbox"/> |
| Não | ..... | <input type="checkbox"/> |

Se sim, o que impediu você de ser normalmente ativo?

11. Comparando você com outras pessoas da mesma idade e sexo, como você se classifica em função da sua atividade física nos últimos 7 dias?

- a) Eu fui muito menos ativo que os outros .....
- b) Eu fui um pouco menos ativo que os outros .....  Marque
- c) Eu fui igualmente ativo .....  apenas
- d) Eu fui um pouco mais ativo que os outros .....  uma
- e) Eu fui muito mais ativo que os outros .....  opção

12. Marque a frequência em que você praticou atividade física (esporte, jogos, dança ou outra atividade física) na semana passada.

Dia da semana	Número de vezes				
	<i>Nenhuma</i>	<i>Algumas</i>	<i>Poucas</i>	<i>Diversas</i>	<i>Muitas</i>
Segunda-feira	<input type="checkbox"/>				
Terça-feira	<input type="checkbox"/>				
Quarta-feira	<input type="checkbox"/>				
Quinta-feira	<input type="checkbox"/>				
Sexta-feira	<input type="checkbox"/>				
Sábado	<input type="checkbox"/>				
Domingo	<input type="checkbox"/>				

Fonte: Guedes (2015, p.425-432).

## ANEXO D: Parecer Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH).



HOSPITAL INFANTIL JOANA  
DE GUSMÃO/ SES -SC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Fatores de risco para aterosclerose em crianças e adolescentes portadores de cardiopatia congênita

**Pesquisador:** Silvia Meyer Cardoso

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 56560616.0.0000.5361

**Instituição Proponente:** Hospital Infantil Joana de Gusmão/ SES - SC

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.877.783

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se do pedido de Emenda ao projeto de pesquisa já aprovado por esse CEP em reunião ordinária do dia 10/08/2016. Parecer Aprovação n.1.672.255.

A solicitação da Emenda visa:

1. Inclusão de novos pesquisadores:– 1) Yara Maria Franco Moreno, nutricionista, CPF: 02706912944; RG: 6161835-0 SSP-PR, endereço currículo lattes: <http://lattes.cnpq.br/0969895002257071>. 2) Michele Honicky, nutricionista; CPF: 08466359923; RG: 4245806 SSP-SC, link lattes: <http://lattes.cnpq.br/7326838940789549>. 3) Camila Souza Marcos, CPF 073.621.769-02, RG 4888392. Link lattes: <http://lattes.cnpq.br/1444766847446650>. 4) Matheus Alves Pacheco; CPF 081.806.099-55. RG 5469439.

2. Modificação do período de coleta de dados para dezembro de 2016 a junho de 2017. Tendo em vista a relevância do tema, e o atraso para chegada dos sensores para realização da velocidade de onda de pulso, importados da França.

3. Inclusão de novos testes para avaliação nutricional, sendo incluídos: avaliação da composição corporal com plestismografia por deslocamento de ar e dobras cutâneas. Devido a relevância do tema e escassez de pesquisas com esta população achou-se mais adequado incluir outros métodos de avaliação nutricional. Sendo assim modificou-se o questionário semi-estruturado,

Endereço: Rui Barbosa, nº 152

Bairro: Agronômica

CEP: 88.025-301

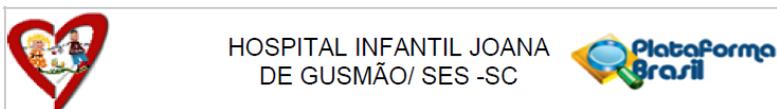
UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3251-9092

Fax: (48)3251-9092

E-mail: [cephijg@saude.sc.gov.br](mailto:cephijg@saude.sc.gov.br)



Continuação do Parecer: 1.877.783

bem como o termo de consentimento livre e esclarecido e termo de assentimento.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Geral:

Estabelecer o perfil de risco cardiovascular em crianças e adolescentes portadores de cardiopatia congênita.

Objetivos específicos:

Determinar variáveis sócio demográficas, hábitos de vida, prevalência de fatores de risco para aterosclerose ou marcadores humorais relacionados à aterosclerose em portadores de cardiopatia congênita;

Determinar sinais das repercussões cardiovasculares da aterosclerose em portadores de cardiopatia congênita;

Descrever o padrão nutricional das crianças e adolescentes com cardiopatia congênita.

Verificar associações entre espessura médio-intimal carotídea e:

1. Variáveis sócio demográficas,
2. Fatores de risco,
3. Tipo de defeito cardíaco,
4. Marcadores humorais e
5. Condições clínicas associadas às crianças portadoras de cardiopatia congênita.

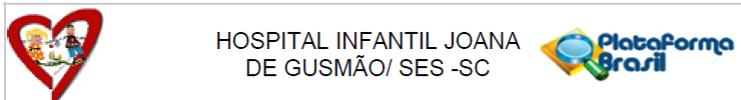
Verificar associações entre velocidade de onda de pulso e:

1. Variáveis sócio demográficas,
2. Fatores de risco,
3. Tipo de defeito cardíaco,
4. Marcadores humorais e
5. Condições clínicas associadas às crianças portadoras de cardiopatia congênita.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Adequadamente descrito.

Endereço: Rui Barbosa, nº 152  
 Bairro: Agronômica CEP: 88.025-301  
 UF: SC Município: FLORIANÓPOLIS  
 Telefone: (48)3251-9092 Fax: (48)3251-9092 E-mail: cephijg@saude.sc.gov.br



Continuação do Parecer: 1.877.783

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O estudo é relevante do ponto de vista social pelo conhecimento a ser gerado. O pesquisador apresentou informações que o credencia tecnicamente a executar o protocolo de pesquisa.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequadamente entregues.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há - todas as pendências foram respondidas e as adequações realizadas e postadas.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Conforme preconizado na Resolução 466/2012, XI.2, item d, cabe ao pesquisador elaborar e apresentar os relatórios parciais e final.

Assim sendo, o(a) pesquisador(a) deve enviar relatórios parciais semestrais da pesquisa ao CEP (a partir de JUNHO/2017) e relatório final quando do seu encerramento.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_839805 E1.pdf	09/12/2016 11:34:24		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Tclc4.docx	07/12/2016 22:20:57	Silvia Meyer Cardoso	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMOASSENTIMENTO2.docx	07/12/2016 22:19:16	Silvia Meyer Cardoso	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	aterosclerosecardiopatiacongenita.doc	07/12/2016 22:17:18	Silvia Meyer Cardoso	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostoassinada.pdf	30/05/2016 22:13:55	Silvia Meyer Cardoso	Aceito

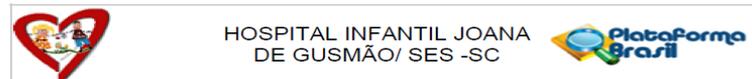
**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Rui Barbosa, nº 152  
 Bairro: Agrônômica CEP: 88.025-301  
 UF: SC Município: FLORIANÓPOLIS  
 Telefone: (48)3251-9092 Fax: (48)3251-9092 E-mail: cephijg@saude.sc.gov.br



Continuação do Parecer: 1.877.783

FLORIANÓPOLIS, 21 de Dezembro de 2016

**Assinado por:**  
 Parecer não finalizado