



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

TESE DE DOUTORADO
ASSOCIAÇÃO DO PESO AO NASCER E ATROSCLEROSE SUBCLÍNICA
EM ADULTOS DO ELSA-BRASIL

Astrid Nathalia Páez Esteban

Orientador: Profa. Dra. Maria Inês Schmidt

Porto Alegre, dezembro de 2021



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

TESE DE DOUTORADO

**ASSOCIAÇÃO DO PESO AO NASCER E ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA
EM ADULTOS DO ELSA-BRASIL**

Astrid Nathalia Páez Esteban

Orientadora: Profa. Dra. Maria Inês Schmidt

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, Brasil.

2021

CIP - Catalogação na Publicação

Páez Esteban, Astrid Nathalia
Associação do peso ao nascer e aterosclerose
subclínica em adultos do ELSA-Brasil / Astrid Nathalia
Páez Esteban. -- 2021.
102 f.
Orientadora: Maria Inês Schmidt.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS,
2021.

1. Peso ao nascer. 2. Aterosclerose. 3. Espessura
Intima-Media Carotídea. 4. Doença da Artéria
Coronariana. 5. Adultos. I. Schmidt, Maria Inês,
orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Murilo Foppa

Programa de Pós-graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.

Prof. Dr. Wilson Cañon-Montañez

Posgrados, Facultad de Enfermería. Universidad de Antioquia, Colombia.

Prof. Dr. Bruce Bartholow Duncan

Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande
do Sul, Brasil.

Prof^ª. Dr^ª. Maria Inês Schmidt

Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande
do Sul, Brasil.

AGRADECIMIENTOS

A Deus pela oportunidade.

Aos professores Maria Inês Schmidt e Bruce Duncan, pelos ensinamentos, apoio e acolhida no projeto ELSA Brasil. São grandes mentores e exemplo de qualidade científica, profissional e humana.

Aos membros da banca, professores Murilo Foppa e Wilson Cañon pelas contribuições, tempo e sugestões que ajudaram a qualificação deste trabalho.

Ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, professores e, colegas pelos ensinamentos, acompanhamento e, colaboração.

Aos participantes e a todos os envolvidos no Estudo Longitudinal Saúde do Adulto (ELSA -Brasil) pela cooperação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Ministério de Relações Exteriores do Brasil pela concessão da bolsa de doutorado.

A meu esposo Edwing e filho Juan José por todo o amor incondicional, incentivo, força, paciência e, apoio que sempre me deram.

À minha família pelo apoio e incentivo constantes.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS	7
RESUMO	8
ABSTRACT	10
LISTA DE TABELAS	12
LISTA DE FIGURAS	13
APRESENTAÇÃO	14
INTRODUÇÃO	15
REVISÃO DE LITERATURA	17
1. Doença cardiovascular aterosclerótica.....	17
2. Detecção de aterosclerose subclínica	17
3. Fatores de Risco para doença cardiovascular.....	21
4. Relação entre peso ao nascer e doença aterosclerótica	21
5. Relação entre peso ao nascer e aterosclerose subclínica.....	25
6. Conclusão e lacunas para investigação	25
OBJETIVOS	31
MÉTODOS	32
1. ELSA-Brasil.....	32
Variáveis principais	33
Análises estatísticas	34
Directed Acyclic Graphs (DAGs).....	34
2. Protocolo da Revisão sistemática e metanálise.....	36
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
ARTIGO 1.....	46
ARTIGO 2.....	47
CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
ANEXOS	50

ABREVIATURAS E SIGLAS

AGA	<i>Appropriate for Gestational Age</i>
AIDS	<i>acquired immunodeficiency syndrome</i>
CIMT	<i>Carotid Intima-Media Thicknes</i>
DAG	<i>Directed Acyclic Graphs</i>
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM	Diferença Média
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DOHaD	<i>Developmental Origins of Health and Disease</i>
ECC	Escore de Cálculo Coronariano
ELSA-Brasil	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
EMIC	Espessura Íntima-Média da Carótida
HBW	<i>High Birth Weight</i>
HR	Hazart Ratio
IC	Intervalos de Confiança
LBW	<i>Low Birth Weight</i>
LDL-C	Colesterol de lipoproteína de aixa densidade
LGA	<i>Large for Gestational Age</i>
mRNA	<i>messenger Ribonucleic Acid</i>
NBW	<i>Normal Birth Weight</i>
PCE	<i>Pooled Cohort Equations</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
RP	Razão de Prevalência
SCCT	<i>Society of Cardiovascular Computed Tomography</i>
SGA	<i>Small for Gestational Age</i>
TCMD	Tomografia Computadorizada Multidetectores
UH	Unidades Hounsfield

RESUMO

O baixo peso ao nascer tem sido associado com maior mortalidade e risco de doenças cardiovasculares ateroscleróticas no adulto, mas a relação do peso ao nascer com aterosclerose subclínica é controversa. Na última década, em alguns estudos, o baixo ou elevado peso ao nascer foi identificado como um fator de risco em crianças, adolescentes e adultos jovens, porém, outros estudos não encontraram associação e há poucos estudos em adultos.

Esta tese visa avaliar a associação entre peso ao nascer e medidas de aterosclerose subclínica em adultos. O primeiro objetivo foi avaliar adultos que apresentam medidas de peso ao nascer, ultrassonografia de carótida e tomografia computadorizada com cortes para análise de escore de cálcio. O segundo objetivo foi revisar sistematicamente a evidência na literatura sobre esta associação e, se possível, sumarizar os resultados em meta-análise.

Para o primeiro objetivo (artigo 1) foram analisados 7868 participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). Os desfechos foram a Espessura Íntima-Média da Carótida (EMIC) e/ou Escore de Cálcio Coronariano (ECC), definidos a partir de imagens coletadas de acordo com protocolos internacionais padronizados. A EMIC foi dicotomizada a partir do percentil 90, ajustado para sexo, idade e cor da pele como referência para a população brasileira. O ECC como ≤ 0 e > 0 ; ou $0-99$ e $\geq 100=0$. O Peso ao nascer foi autorrelatado e categorizado como: baixo $< 2,5$ Kg, normal entre 2,5 Kg e 4,0 Kg e elevado $> 4,0$ Kg. Foi estimada a razão de prevalência (RP) por meio de um modelo de regressão de Poisson com variância robusta; e as diferenças de médias de EMIC, por meio de regressão linear múltipla. As médias de EMIC ajustadas para sexo, idade, raça ou cor de pele e centro de pesquisa nos participantes com peso ao nascer baixo ($n=425$), normal ($n= 6838$) e elevado ($n= 605$) foram as seguintes: 0,60 mm (DP 0,11); 0,60 mm (DP 0,11); e 0,62 mm (DP 0,11), respectivamente ($< 0,001$). O elevado peso ao nascer apresentou uma associação positiva com a EMIC (0,02 mm IC95% (0,01;0,03) e com o percentil 90 da EMIC (RP=1,37; IC95% 1,14-1,65) em análises ajustadas. Não houve associação estatisticamente significativa do baixo ou elevado peso ao nascer com o ECC, nem do baixo peso ao nascer com o EMIC.

A revisão sistemática com meta-análise baseou-se em estudos observacionais analíticos. O protocolo foi registrado no PROSPERO (CRD42020210241). Foram pesquisadas as bases de dados eletrônicas Medline, Embase, Scopus, Web of Science e Cochrane CENTRAL sem restrição de data inicial detectados até 31 de janeiro de 2021. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada por meio da Escala de Newcastle-Ottawa. A meta-análise foi realizada usando um modelo de efeitos aleatórios. A medida de efeito utilizada foi a diferença média (DM) com seus intervalos de confiança de 95% (IC). A heterogeneidade foi avaliada com a estatística de inconsistência (I²). Um total de 19 estudos foram incluídos, 9 tendo sido realizados na Europa, 9 sendo estudos de coorte prospectivos e 9 sendo de qualidade metodológica adequada. Todos os estudos incluíram mulheres e homens, 72% dos estudos foram publicados nos últimos 10 anos. Baixo peso ao nascer em pré-termos (DM: 0,010 mm; IC 95%: 0,000 a 0,020; p = 0,04; I²: 78%) e nascidos a termo (DM: 0,000 mm; IC 95%: -0,005 a 0,005; p = 0,95; I²: 0%) e elevado peso ao nascer (DM: 0,010 mm; IC 95%: 0,001 a 0,020; p = 0,02; I²: 49%) associaram-se a maiores níveis de EMIC, mas apenas o baixo peso em prematuros e o elevado peso em nascidos a termo atingiram significância estatística.

Em conclusão, o elevado peso ao nascer foi associado com um aumento da razão de prevalência de EMIC independentemente de outros fatores de risco cardiovasculares tradicionais em adultos a termo participantes do ELSA-Brasil. Esses achados são consistentes com a meta-análise da literatura e apoiam a teoria de que fatores nutricionais intrauterinos estejam associados com eventos adversos na vida adulta.

ABSTRACT

Low birth weight is associated with higher mortality and risk of atherosclerotic cardiovascular disease in adults, but the relationship between birth weight and subclinical atherosclerosis is controversial. In the last decade, in some studies, low or high birth weight has been identified as a risk factor in children, adolescents, and young adults; however, other studies have found no association, and analyses in adults are scarce.

This thesis aims to evaluate the association between birth weight and various measures of subclinical atherosclerosis. The first objective was to assess adults with birth weight, carotid ultrasound, and computed tomography with slices for calcium score analysis. The second objective was to review the evidence for this association systematically and, if possible, to perform a meta-analysis.

For the first objective (article 1), we analyzed 7868 participants of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). The outcomes were the Carotid Intima-Media Thickness (CIMT) and Coronary Artery Calcium (CAC) scores derived from images collected according to standardized international protocols. We dichotomized levels of CIMT at the 90th percentile, adjusted for sex, age, and skin color as reference for the Brazilian population. The CAC was defined as = 0 and > 0; or 0 -99 and > 100 = 0. Birth weight was self-reported and categorized as: low <2.5 kg, normal between 2.5 kg and 4.0 kg, and high > 4.0 kg. We estimated prevalence ratios (PR) using the Poisson regression model with robust variance. Differences in CIMT means were estimated using multiple linear regression.

The mean CIMT differences were adjusted for sex, age, race or skin color, and research center in participants with low (n = 425), normal (n = 6838) and high (n = 605) were 0.60 mm (SD 0.11); 0.60 mm (SD 0.11) and 0.62 mm (SD 0.11), respectively (<0.001). High birth weight showed a positive association with CIMT (0.02 mm 95%CI (0.01; 0.03) and the 90th percentile of CIMT PR = 1.37 (95%CI 1.14 to 1.65) after adjusting. We found no statistically significant association between low or high birth weight and CAC or with EMIC.

The systematic review with meta-analysis was based on analytical observational studies. The protocol was registered in PROSPERO (CRD42020210241). We used

the electronic databases Medline, Embase, Scopus, Web of Science, and Cochrane CENTRAL, without restrictions until January 31, 2021. We assessed the methodological quality of the studies using the Newcastle-Ottawa Scale. For the meta-analysis, we used a random-effects model. The measure of effect was the mean difference (MD) with its 95% confidence intervals (CI). Heterogeneity was assessed using the inconsistency statistic (I^2). We included 19 studies, 9 from Europe, 9 prospective cohort studies, and 9 with adequate methodological quality. All studies included women and men, and 72% were published in the last 10 years. Low birth weight in preterm (DM: 0.010 mm; 95% CI: 0.000 to 0.020; $p = 0.04$; $I^2: 78\%$) and term births (DM: 0.000 mm; 95% CI: -0.005 to 0.005; $p = 0.95$; $I^2: 0\%$) and high birth weight (DM: 0.010 mm; 95% CI: 0.001 to 0.020; $p = 0.02$; $I^2: 49\%$) were associated with higher levels of CIMT, but only low birth weight in preterm infants and high birth weight in term infants reached statistical significance.

In conclusion, high birth weight was associated with an increase in the prevalence ratio of CIMT independent of other prior cardiovascular risk factors in full-term adults participating in the ELSA-Brasil. These findings are consistent with the meta-analysis of the literature and support the theory that intrauterine nutritional factors combine with adverse events in adulthood.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Resumo achados dos artigos	27
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Conceito de programação de desenvolvimento. Fonte: Palinski W, 2014(45)	
.....	24
Figura 2 Directed acyclic graph da relação entre o peso ao nascer e aterosclerose...	35

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “Associação do peso ao nascer e aterosclerose subclínica em adultos do ELSA-Brasil”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 20 de dezembro 2021. O trabalho é apresentado em quatro partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura, e Justificativa e Objetivos.
2. Métodos
3. Artigo 1: "Associação do peso ao nascer com espessura íntima-média da carótida e escore de cálcio coronariano em adultos do ELSA-Brasil".
Artigo 2: "Peso ao nascer e espessura da íntima-média da carótida em adultos: revisão sistemática e meta-análise”
3. Conclusões e Considerações finais.

Documentos de apoio são apresentados nos anexos.

INTRODUÇÃO

O baixo peso ao nascer tem sido associado com maior mortalidade e risco de doenças cardiovasculares (DCV) no adulto, apoiando a hipótese de Barker, de que insultos no início da vida podem determinar doenças futuras como as doenças cardiovasculares (1). Na mesma linha, o baixo peso ao nascer é um fator de risco para aterosclerose, diabetes mellitus tipo II, hipertensão, síndrome metabólica, variabilidade da frequência cardíaca e disfunção endotelial (2–6)

O peso ao nascer reflete um ambiente intra-uterino adverso. O genótipo, que não é causa suficiente para o desenvolvimento da aterosclerose, pode ser modulado pelo déficit nutricional materno e/ou pela exposição a fatores ambientais adversos no período intrauterino e pós-natal. Esses fatores adversos reprogramam o fenótipo, ou seja, a expressão do genótipo, num fenótipo que predispõe às doenças ao longo da vida, tais como as doenças cardiovasculares ateroscleróticas do adulto. Esse processo causal na hipótese de Barker tem sido referido como programação fetal neuro-endócrino-metabólica (1,7)

A aterosclerose, caracterizada pelo espessamento gradual das camadas íntima e média nas artérias, é o processo biológico fundamental da DCV aterosclerótica, que inclui as doenças arteriais coronariana, cerebrovascular e periférica. O escore de cálcio coronário e o índice de espessura média íntima carótida (em Inglês, carotid intima-media thickness – CIMT) são marcadores da aterosclerose subclínica e preditores de eventos cardiovasculares (8). Como tal, têm sido utilizados em pesquisas populacionais de grande escala para estratificação de risco da DCV e como desfecho e em estudos de intervenção (9,10).

Os fatores de risco cardiovasculares tradicionais como idade avançada, sexo masculino, hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemias têm sido associados à aterosclerose subclínica (EMIC). Outros fatores também podem contribuir, entre eles obesidade, raça ou cor de pele, pressão de pulso, razão de lipoproteínas de baixa e

alta densidade, circunferência do pescoço (11), níveis baixos de adiponectina, outros biomarcadores inflamatórios (12) e peso ao nascer (13), tema desta tese.

A relação entre peso ao nascer e aterosclerose subclínica ainda é controversa. Dratva encontrou que o aumento do peso ao nascer e mudanças durante os primeiros meses de vida estão relacionadas com aumento de EMIC em crianças com onze anos de idade (13), da mesma forma que Skilton encontrou em adultos jovens (14). O mesmo não foi observado em adolescentes na Áustria (6) e no Brasil (6). Poucos estudos têm avaliado essa associação em adultos. O presente projeto tem como objetivo reavaliar a associação entre peso ao nascer e aterosclerose subclínica em adultos do ELSA-Brasil.

REVISÃO DE LITERATURA

1. Doença cardiovascular aterosclerótica

As doenças cardiovasculares lideram a carga de mortalidade. Em 2019, provocaram a morte de 18.6 milhões de pessoas no mundo (Intervalo de incerteza II 95% 17.1–19.7). A taxa de mortalidade foi 240 (II 95%: 221-255) e 184 (II95%: 167-193) por 100.000 indivíduos no mundo e no Brasil, respectivamente, segundo dados do Global Burden Disease 2019 (15). As doenças cardiovasculares que predominam são as ateroscleróticas como a doença arterial coronariana, cerebrovascular e periférica.

A aterosclerose é uma doença sistêmica proliferativa e inflamatória da parede arterial, que envolve predominantemente as camadas de endotélio e músculo liso vascular (16). Os fatores bioquímicos relevantes da disfunção endotelial arterial para a aterogênese incluem citocinas próinflamatórias, produtos bacterianos e vírus, produtos finais de glicação associados ao diabetes e ao envelhecimento, hipercolesterolemia, lipoproteínas oxidadas que se acumulam na parede arterial, além de aspectos biomecânicos gerados pelo fluxo de sangue (17). Sua manifestação clínica aguda pode ser produzida pela ruptura de uma placa, levando a trombose arterial e infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral dependendo da artéria afetada (16).

Portanto é importante identificar estágios precoces da doença cardiovascular para a realização de ações e estratégias preventivas (18,19).

2. Detecção de aterosclerose subclínica

A aterosclerose subclínica ou assintomática tem sido avaliada através de diferentes marcadores, como o Escore de Cálcio Coronário (ECC) e o índice de espessura média-íntima, acrescentado valor na estratificação do risco de DCV em especial em pessoas com risco intermediário (20). Esses testes também são preditores de eventos cardiovasculares (8) e frequentemente são utilizados como desfechos substitutos em

estudos observacionais e de intervenção (9,10).

Espessura média-íntima da carótida (EMIC)

A EMIC é medida entre as interfaces luz-íntima e média-adventícia da parede da artéria carótida representada pela densidade em dupla linha à ultrassonografia (21,22). A placa carotídea ateromatosa é uma estrutura focal que deve cumprir pelo menos um dos seguintes critérios: estendendo-se no mínimo 0,5 mm para a luz do vaso e/ou maior que 50% do valor da medida da EMIC adjacente e/ou maior que 1,5 mm (21).

Considera-se a medida da EMIC aumentada quando for acima do percentil 75 para faixa etária, sexo e raça, de acordo com os valores propostos no ELSA-Brasil e recomendadas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. Esses valores podem orientar a escolha do tratamento clínico e a mudança de estilo de vida necessários (21,23). Medidas maiores de EMIC foram encontradas no sexo masculino e em indivíduos que se autodeclaram negros, mesmo quando forem do grupo de baixo risco para DCV (23).

Uma meta-análise evidencia forte associação para DCV (para infarto, acidente cerebrovascular e morte) por cada desvio padrão na média de EMIC, Hazard Ratio (HR) 1,16, IC95% 1,10–1,22, mesmo após ajuste para idade, sexo, média de progressão da EMIC e fatores de risco cardiovasculares. Contudo, o uso da progressão da EMIC como desfecho substituto em ensaios clínicos randomizados tinha-se limitado ao não encontrar associação com DCV numa mediana de 4 anos (HR 0,98 (0,95–1,01) (24). Porém, na atualidade, uma meta-análise mostrou que para todas as intervenções, cada redução de 10 μ m/ano da progressão da EMIC resultou em um risco relativo para DCV de 0,91 intervalo de credibilidade de 95%, 0,87–0,94(25).

O valor agregado dos marcadores de imagem não invasivos da aterosclerose subclínica nos algoritmos tradicionais para predição de risco de DCV foi de 1.4% a

12% para IMT na reclassificação, de 8% a 11% para placas carotídeas e de 14% a 25% para ECC, em especial nos assintomáticos com risco cardiovascular intermediário (20).

A medição da parede distante da artéria carotídea comum mostrou ser o método menos variável na sua avaliação. Discrepâncias nas medidas e seus resultados são devidos a diferenças nos protocolos de avaliação da IMT nos estudos, por exemplo: número de segmentos carotídeos avaliados (artéria carótida comum, artéria carótida interna ou bulbo carotídeo); tipo de medições feitas (média ou máximo de medições isoladas; média da média ou média do máximo para múltiplas medições); número de ângulos de imagem utilizados; se as placas foram incluídas na medida da espessura média-íntima; modelos ajustados ou não ajustados; associação ou predição de risco; e pontos de corte arbitrários para EMIC e para placa na predição do risco. (22).

Escore de cálcio coronário

A determinação do ECC pela tomografia computadorizada é baseada em cortes axiais, com espessura de 3 mm, sem sobreposição ou lacunas, limitadas à região cardíaca, adquirida prospectivamente em sincronia com o eletrocardiograma em um momento predeterminado no intervalo R-R, geralmente na diástole média / tardia, sem o uso de meio de contraste endovenoso. A dose efetiva de radiação acostuma ser inferior a 1,5 mSv, dose máxima recomendada na aquisição das imagens, de acordo com a Sociedade de Tomografia Computadorizada Cardiovascular (26).

A calcificação é identificada como áreas de hiperatenuação de pelo menos 1 mm² com >130 unidades Hounsfield (UH) ou ≥ 3 pixels adjacentes. (27).

O escore de Agatston é um método amplamente usado para avaliação quantitativa da calcificação da artéria coronária, é somado com base na área da placa calcificada e na densidade máxima de lesões individuais calcificadas(28). As categorias de risco são: 0 = baixo risco, 1-99 = discreto, 100-399 = moderado e ≥ 400 = alto (29,30). Também são relatados os percentis de ECC baseados em idade, gênero e etnia 0,

≤ 75 , 76-90 e > 90 (27).

O ECC é um método simples, reprodutível, de baixa radiação que oferece uma avaliação direta da carga total de placa de cálcio coronário, integrando os efeitos dos fatores de risco e genéticos ao longo da vida de um paciente (28).

Com o propósito de identificar aqueles com maior risco de desenvolver doença cardiovascular aterosclerótica e orientar a terapia preventiva, em especial da intensificação da terapia hipolipemiante, a Associação Americana do Coração e o Colégio Americano de Cardiologia divulgaram novas diretrizes para avaliação de risco cardiovascular. (19). Os temas básicos das diretrizes de 2013 foram mantidos, porém, o valor dos fatores de risco não tradicionais, o papel da classificação do cálcio coronariano e os limiares de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) foram ampliados.

Quando o risco é incerto, o ECC contribui na decisão terapêutica. Contudo, não é considerado uma ferramenta de triagem geral, devido ao custo, à exposição à radiação e ao ônus dos achados incidentais. Dessa forma, o ECC permite diferenciar a presença e o grau relativo de aterosclerose subclínica e integra fatores de risco medidos e não mensurados para fornecer informações generalizáveis entre idades e etnias. O ECC é recomendado (classe IIa) para auxiliar na tomada de decisões sobre a terapia com estatinas em pessoas com risco intermediário (19).

Diferentes scores de risco cardiovascular têm sido desenvolvidos, entre eles, o de Framingham. Equações de coortes combinadas (pooled cohort equations, PCE) e PCE calibrada (PCEc) também são utilizadas, a primeira sobrestima o risco no estudo MESA. O ECC foi um preditor independente de eventos cardiovasculares e melhorou modestamente a capacidade discriminativa do PCEc em comparação com outros marcadores de risco não tradicionais (31).

O escore de cálcio coronário adiciona na estratificação aos fatores de risco tradicionais de pessoas com risco entre 5% e 20% em 10 anos (19,20), mesmo nos extremos de idade (≤ 45 , ≥ 75) (32).

O maior papel do ECC parece ser a alta confiança quando o teste identifica ausência de aterosclerose (escore de Agatston 0) pois têm baixo risco em 10 anos (26), provavelmente caindo abaixo do limiar de benefício da estatina. O ECC ≥ 100 unidades Agatston ou acima do percentil 75 ajustado demograficamente é uma indicação para terapia de intensidade moderada ou alta com estatinas, um limiar que é mais baixo do que o de 300 recomendado nas diretrizes de 2013. Além disso, a Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT) e as novas diretrizes de avaliação de risco recomendam a consideração da terapia com estatinas para aqueles com ECC < 100 ou $<$ percentil 75 (19,28).

3. Fatores de Risco para doença cardiovascular

Fatores de risco cardiovasculares tradicionais como a idade avançada, sexo masculino, colesterol, hipertensão, diabetes mellitus e tabagismo têm sido utilizados em diferentes tipos de modelos de classificação de risco e predição de eventos cardiovasculares tais como a Framingham, EURO-SCORE, Pooled Cohort Equations, etc (33).

Esses fatores também tem sido associados a aterosclerose subclínica avaliada pela EMIC (12). Porém, os fatores de risco não tradicionais como a história familiar de doença cardiovascular, índice de massa corporal, apolipoproteína B, proteína C reativa de alta sensibilidade, biomarcadores inflamatórios (12,31,33,34), e outros fatores contemplados nas diretrizes sobre prevenção primária de doenças cardiovasculares da American Heart Association e o American College of Cardiology como hipercolesterolemia primária, síndrome metabólico, condições inflamatórias crônicas como lupus, artritis reumatoide e AIDS, menopausia prematura, preclampsia (35). Outros fatores identificados são raça ou cor de pele, a pressão de pulso, razão de lipoproteínas de baixa e alta densidade, circunferência de pescoço, peso ao nascer, entre outros (11–13).

4. Relação entre peso ao nascer e doença aterosclerótica

O baixo peso ao nascer tem sido associado com maior mortalidade e risco de doenças

cardiovasculares no adulto. A interpretação dessa associação é feita segundo a hipótese de Barker que estabelece o papel das condições adversas intra-uterinas, principalmente a subnutrição materna, no desenvolvimento de efeitos adversos sobre a saúde no curso da vida, culminando em desfechos como obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares (1,36). A hipótese foi testada ao longo dos anos desenvolvendo-se a teoria de Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (Developmental Origins of Health and Disease, DOHaD).

Nas últimas décadas, a DOHaD surgiu como um campo vigoroso que combina pesquisa experimental, clínica, epidemiológica e de saúde pública. O campo estuda as consequências a curto e a longo prazo das condições do ambiente que promovem variações fenotípicas na saúde e na doença, considerando a interdependência de influências genes-ambiente no início da vida. Este mecanismo biológico incorpora a ideia de plasticidade pelo qual os organismos, em resposta a fatores como nutrição ou hormônios, adaptam seu fenótipo ao ambiente. Envolve processos epigenéticos, com a expressão de genes associados a vias regulatórias (36–39).

O período prenatal, pós-natal e a infância são períodos de alta plasticidade. Um estímulo aplicado num período crítico ou sensível pode ter efeitos permanentes sobre a estrutura ou função do organismo, o que é conhecido como programação. Desta forma, o desenvolvimento de doenças depende da predisposição genética, da exposição a fatores ambientais adversos e do período de ocorrência deles.

O desenvolvimento fetal e o potencial de crescimento fetal são afetados pelas condições maternas adversas como baixa estatura, baixo peso ou elevado peso, idade precoce ou avançada, paridade e doenças materno-placentárias.

Esses fatores produzem respostas adaptativas para sobreviver no meio adverso com respostas adaptativas preditivas, em que o indivíduo tenta prever o ambiente no qual crescerá através dos sinais hormonais maternos transmitidos pela placenta ou lactação. O risco da doença aumenta quando o ambiente real não coincide com o previsto (36,37,39). Os efeitos da programação desenvolvimentista são mediados por

alterações nas funções fundamentais da vida, e os efeitos mais duradouros parecem ocorrer se as principais instâncias regulatórias dos órgãos e o epigenoma forem afetados (36,38,39).

Neste sentido, os fatores ambientais e comportamentais interagem, resultando em mudanças na expressão gênica e fornecendo uma base para o desenvolvimento e a progressão de doenças cardiovasculares (40), incluindo aterosclerose, inflamação, hipertensão e diabetes (41).

As alterações epigenéticas, mecanismos que permitem às células responder rapidamente às mudanças ambientais e fornecer uma ligação entre os genes e o ambiente, sem modificação na sequência do DNA, estabelecem a relação entre as influências genéticas e ambientais na determinação de um fenótipo. O controle epigenético da expressão gênica envolve os seguintes três níveis de regulação: a) modificações químicas diretas do DNA (metilação / desmetilação de citosinas), b) modificações pós-translacionais de histonas e c) mecanismos dependentes de RNA que coletivamente permitem que a célula responda rapidamente a mudanças ambientais (42–44).

Vários fatores de risco para DCV, como nutrição, tabagismo, poluição, estresse e ritmo circadiano, têm sido associados a modificação de marcas epigenéticas (44). Além disso, revisões abrangentes focalizaram na homocisteína, o biomarcador mais diretamente implicado em mecanismos epigenéticos relacionados ao risco de DCV. Alterações induzidas pela homocisteína na metilação do DNA de células musculares lisas vasculares estão envolvidas na aterogênese (44).

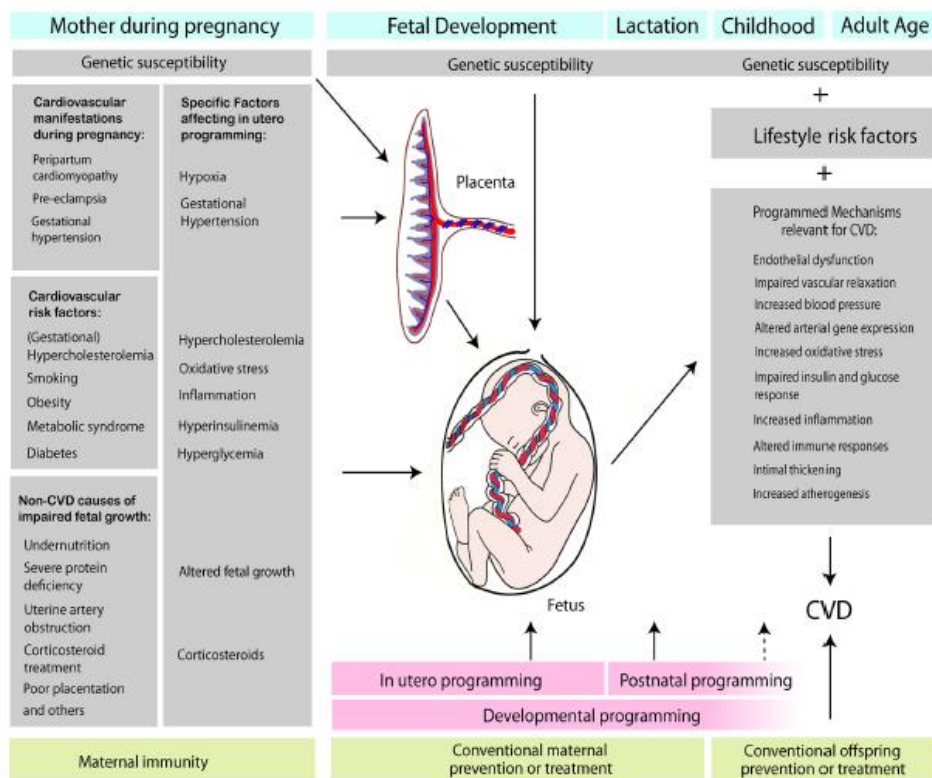


Figura 1 Conceito de programação de desenvolvimento. Fonte: Palinski W, 2014(45)

O peso ao nascer tem se usado como uma variável substituta para as condições adversas do período pré-natal. Desfechos adversos maternos como pre-clamsia, hipertensão gestacional, subnutrição, déficit severo de proteínas, níveis de estresse, obstrução de artéria uterina, alteração função placentária, entre outros podem levar a baixo peso ao nascer e programar o feto para sua defesa. (45,46), Figura 1.

Por outro lado, o elevado peso ao nascer, condições metabólicas complexas como hipercolesterolemia gestacional, obesidade, síndrome metabólica, diabetes nas mães também podem influenciar a programação por meio de fatores específicos, por exemplo, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia e hiperglicemia aumentam o estresse oxidativo e a inflamação (45,46). O crescimento fetal também pode ser prejudicado pelo tratamento com corticosteroides. Os mecanismos de programação envolvem aspectos da epigenética previamente discutidos. Suas consequências incluem função endotelial prejudicada, reatividade vascular e aumento da pressão arterial, mRNA alterado e expressão de proteínas de genes relevantes para o crescimento, proliferação e ritmo circadiano, atividades alteradas de enzimas

antioxidantes, síntese de colesterol, metabolismo da glicose e da insulina, mudanças nos mediadores e reguladores da inflamação, como citocinas e eicosanoides e aumento da aterogênese.

Portanto, a programação não se limita a um pequeno número de genes ou produtos de transcrição, mas envolve extensas alterações sistêmicas(45).

5. Relação entre peso ao nascer e aterosclerose subclínica

Na última década, baixo e elevado peso ao nascer foram identificados como fatores de risco para aterosclerose subclínica mensurada pela EMIC em crianças, adolescentes e adultos jovens(13,14,47). Contudo, a relação do peso ao nascer e a aterosclerose subclínica ainda é controversa.

Dratva mostrou que o aumento do peso ao nascer e as mudanças durante os primeiros meses de vida estão relacionados ao aumento da EMIC em crianças com onze anos de idade (13), da mesma forma que Skilton mostrou em adultos jovens no estudo de Risco Cardiovascular em Jovens finlandeses (14).

O baixo peso ao nascer mostrou associação inversa com níveis de EMIC em crianças e jovens (48–50).

Não foi encontrada associação entre peso ao nascer e EMIC em adolescentes da Áustria e Finlândia (6,51), nem em crianças e jovens do Brasil e Holanda (52–54).

Tabela 1

6. Conclusão e lacunas para investigação

Os achados de 11 artigos que avaliam a relação entre o peso ao nascer e EMIC em crianças, adolescentes e adultos são sumarizados na **Tabela 1**. Podem ser feitas as seguintes conclusões:

- 1- Há evidências para uma associação positiva entre elevado peso ao nascer e

aumento da EMIC em crianças e adolescentes, mas os resultados ainda são inconsistentes em adultos jovens e de maior idade.

- 2- Há evidências para uma associação inversa entre baixo peso ao nascer e EMIC.

A maior parte dos estudos foram realizados em crianças, adolescentes e adultos jovens, provenientes de países de alta renda e, populações de raça/cor branca. Faltam estudos em adultos de média idade e mais idosos, provenientes de países de baixa e média renda, com maior diversidade étnico-racial. Não encontramos estudos que avaliaram o peso ao nascer e o escore coronariano de cálcio (55), um método de boa reprodutibilidade e correlação com aterosclerose subclínica(28).

O ELSA-Brasil oferece uma boa oportunidade para investigar essas associações em adultos. O peso ao nascer autorrelatado foi avaliado, foram conduzidas aquisições de ultrassonografia de carótida com leituras padronizadas de EMIC e foram efetuadas medições de escore de cálcio coronariano.

Considerando a diversidade de achados sobre a associação baseada na EMIC, seria importante realizar uma revisão sistemática e ampliar a compreensão dos achados, especialmente em adultos.

Tabela 1 Resumo achados dos artigos

Author	Birth weight	Cohort	n	Age (years)	Exposure	Results
Oren et al, 2004	Not associated. Low weight in low length.	Cohort. Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) Study. Dutch	750	27-30	postnatal growth within the first 2 years of life was defined as the difference in gender-specific decile of weight at the age of 6, 12, 18, or 24 months compared to the gender-specific decile of weight at birth.	β -regression coefficients 1.5 $\mu\text{m}/\text{kg}$; 95% CI, $\geq 4.4, 7.3$) adjusted for reader and gender. However, the relationship between birth weight and common CIMT was inverse and significant in the lowest tertile of birth length (β -regression coefficients $\geq 12 \mu\text{m}/\text{kg}$; 95% CI, $\geq 6, \geq 18$). Adjustment for gender did not change these findings. Exclusion of premature birth strengthened this association, $\beta \geq 16 \mu\text{m}/\text{kg}$; 95% CI, $\geq 9, \geq 23$.
Salonen et al, 2010	Not associated.	Cohort. Kuopio, Finland.	70	12-20	Sex- and age-matched pairs born, SGA birth weight, ≤ 2 SD scores, AGA birth weight, birth length and ponderal index ≥ -2 SD and $\leq +2$ SD scores of the respective mean for the gestational age and sex	The CAIMT did not differ between the SGA and AGA groups, CA-IMT (mm) 0.43 (0.41, 0.46) 0.44 (0.42, 0.47), p 0.742.
Jouret et al, 2011	Not associated with controls. Lower IMT in obese with low birth weight.	-	164	7-15	Sixty children born SGA without obesity, 49 children with obesity and not SGA, and 55 controls	IMT was lower in SGA children than in the obese group (IMC=0,46, IMC=0,50, p = 0.004, respectively), but not different from the control group.

Skilton et al, 2011	Low. Inverse relationship.	Cohort. Cardiovascular Risk in Young Finns Study	2110	25-45	Born at term with impaired fetal growth (birth weight \leq 10th percentile; n=207), born preterm (\leq 37 weeks' gestation; n=253), and a control group born at term with normal fetal growth (birth weight 50–90th percentile; n=835).	
Dravta et al, 2013	High. Positive relationship.	Cohort. Southern California Children's Health Study	670	11	Nine percent had a birth weight in the <10th percentile (SGA) and 7% was > 90th percentile (LGA).	β -regression coefficients SGA 0.0054 CI95% 0.005 to 0.016, LGA 0.0135 CI95% 0.0032-0.024 Adjusted for child's age at carotid artery IMT scan, sex, BMI, systolic blood pressure, asthma status, race/ethnicity, delivery mode, maternal pregnancy complications, income, and study area.
Skilton et al, 2014	High. Positive relationship.	Cohort. Cardiovascular Risk in Young Finns Study	696	25-45	Large for gestational age (birth weight >90th percentile; n=171), control group with normal birth weight (50–75th percentile; n=525)	IMT was increased in LGA (0.60 mm [SD 0.09], versus normal birth weight 0.57 mm [SD 0.09]; P=0.003), independent of cardiovascular risk factors (P=0.001 after adjustment). β -regression coefficients for mean IMT, fully adjusted LGA (vs normal birth weight) 0.022 CI95% :0.007-0.036, p 0.003
Valente et al, 2015	Low. Inverse relationship.	Cross-sectional. São Paulo, Brazil	88	20-31	(a) Group I: birth weight lower than 2,500 grams. (b) Group II: birth weight between 2,500 grams and 3,500 grams.	Low birth weight was inversely correlated with left carotid's average IMT above the 75th percentile (RC = -0.242, CI 95% [-0.476, -0.008], p < 0.05). Birth weight greater than 3,500 g was not correlated with

					(c) Group III: birthweight greater than 3,500 grams.	mean values of IMT, nor with frequencies above the 75th percentile in the left and right carotids.
Linhares et al, 2015	Not associated	Cohort. Pelotas, southern Brazil,	3,188	30	Birth weight (grams) <2500 2500–2999, 3000–3499, 3500–3999, ≥4000	High birth weight was positively associated with IMT 3.94 (0.35 to 7.53), but this association wasn't observed even after controlling for potential confounding variables, β -regression coefficients 1.53 (-4.43 to 7.50) (Adjusted for confounding variables: family income at birth; maternal skin color; maternal age at child birth; maternal education; maternal smoking; sex; and skin color).
Stroescu, 2016	Low. Inverse relationship in obese people	Cross-sectional.	122 obesos	4-20	122 patients diagnosed with obesity. Subjects whose birth weight was more than 2 standard deviations (SD) below the average for gestational age were considered SGA; subjects with birth weight within normal range for gestational age were defined as AGA.	CIMT in obese children born SGA were significantly increased as compared with obese children born AGA of similar age, sex and body mass index (BMI) (mean 0.057 cm vs 0.043 cm), $p = 0.0035$.

Silva, 2017	Not associated	Cross-sectional. Fortaleza-Ceará-Brasil	500	5-9	Idade gestacional categorizada em < 37 semanas (pré-termo); entre 37 semanas a 41 semanas (termo) e > 41 semanas (pós-termo). 2Peso ao nascer categorizado em < 2500g (baixo peso); 2500g a 3500g (peso de referência) e >3500g (peso elevado).	Promedio do IMT baixo peso 40,54, normal 31,38 e aumento do peso 46,38, p 0,008. No houve ascociação no multivariavel.
Stock el at, 2018	Not associated	Cross-sectional. Austria	930	16	Prematurity was defined as birth at <37 completed weeks of gestation. SGA was defined as birth weight <10th percentile for gestational age and sex. Birth weight z scores were calculated using a reference dataset.	No differences in PWV or cIMT were seen between the preterm-AGA and term-AGA groups (P > .05).

OBJETIVOS

Considerando as lacunas observadas na literatura, o presente projeto visa avaliar a associação entre peso ao nascer e aterosclerose subclínica avaliando dados obtidos no ELSA-Brasil sobre EMIC e ECC e ampliar a revisão da literatura sobre o tema a partir de uma revisão sistemática.

Objetivo Geral

Avaliar a associação independente entre o peso ao nascer e aterosclerose subclínica em adultos.

Objetivos Específicos

1. Avaliar a associação entre o peso ao nascer e a aterosclerose subclínica mensurada pelo índice de espessura média íntima e escore de cálcio coronário em adultos do estudo ELSA-Brasil.
2. Revisar sistematicamente as evidências sobre a relação do peso ao nascer e a aterosclerose subclínica mensurada pelo índice de espessura média íntima em adultos.

Questão de pesquisa

Há associação entre o peso ao nascer e aterosclerose subclínica em adultos?

Hipóteses

Há associação entre o baixo ou elevado peso ao nascer comparado com o normal e aterosclerose subclínica avaliada pelo índice de espessura média íntima e escore de cálcio coronário em adultos.

A associação é independente de fatores de risco cardiovasculares tradicionais.

MÉTODOS

Esta seção descreve brevemente o Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), a base analisada no artigo 1. Além disso, apresenta-se aqui o protocolo para a revisão sistemática proposta para o artigo 2, como registrado no PROSPERO.

1. ELSA-Brasil

Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) é um estudo de coorte multicêntrico para determinar a incidência de doenças cardiovasculares e diabetes e seus determinantes biológicos e sociais. Na linha de base foram recrutados 15.105 servidores públicos ativos ou aposentados entre 35 e 74 anos de idade de seis cidades do Brasil (São Paulo, Belo Horizonte, Rio de Janeiro, Porto Alegre, Salvador e Vitória) entre em agosto de 2008 e dezembro de 2010 (56,57). Foram realizadas duas reavaliações, chamadas onda 2 (2012-2014) e onda 3 (2017-2019). Além disso, é realizado monitoramento de desfechos a partir de ligações telefônicas anuais seguidas de investigação caso sejam detectados potenciais eventos(56). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa dos Centros e os participantes forneceram consentimento informado por escrito.

Nas avaliações foram aplicados questionários validados sobre aspectos nutricionais, comportamentais, antecedentes pessoais e familiares, do nascimento e infância, ocupacionais, ambientais, etc (56). Foram realizadas medições antropométricas, laboratoriais, clínicas e subclínicas (58). Foi realizada ultrassonografia de carótida para leitura de ECC na avaliação de aterosclerose subclínica nas ondas 1 e 3. Foi realizada também tomografia computadorizada para leitura de ECC na avaliação de aterosclerose subclínica. Esta última foi conduzida em São Paulo (2008-2010), Minas Gerais (2015-2016), Rio Grande do Sul (2015-2016) e Rio de Janeiro (2018).

Para análises de EMIC, dentre os 15.105 participantes na primeira onda, 10943 tinham imagem válida para análise e medida. Para EMIC na terceira onda estavam disponíveis

dados de 10178 participantes. Foram utilizados dados para covariáveis da onda correspondente.

Para a análise do ECC, foram avaliados 9786 participantes tinham efetuado o exame, assim distribuídos: 4545 em São Paulo (2008-2010), 2636 em Minas Gerais (2015-2016), 1681 no Rio Grande do Sul (2015-2016) e 924 no Rio de Janeiro (2018).

Variáveis principais

A EMIC foi medida de forma padronizada em equipamento (Aplio XG™, Toshiba) com transdutor linear de 7,5 MHz. A coleta das imagens das carótidas comuns ao longo de 1 cm, iniciando-se 1 cm abaixo da bifurcação. A leitura foi centralizada e automatizada mediante o software MIA™ com imagens de três ciclos cardíacos, sendo o valor da EMIC calculado pela média (58). Posteriormente, dicotomizou-se a variável EMIC usando como ponto de corte o percentil 90 ajustados pelo sexo, idade e raça/cor (<90%, ≥90%), seguindo consensos técnicos e estudos prévios (23,33).

Calculou-se a EMIC (média) como a média dos valores médios das carótidas direita e esquerda, a EMIC Média dos máximos como a média dos valores máximos e a EMIC máxima dos máximos como o máximo dos valores máximos das carótidas (9,58).

O ECC foi medido através das imagens obtidas por tomografia computadorizada multidetectores (TCMD) de 64 cortes, quantificado pelo método de Agatston com uma técnica padronizada, incluindo aquisição prospectiva na diástole média, tensão do tubo de 120 KVp, e corrente variável com base no índice de massa corporal. A interpretação das imagens foi realizada por cardiologistas experientes, utilizando um software semiautomatizado (59). O escore de Agatston é a soma baseada na área da placa calcificada e a densidade máxima de lesões calcificadas individuais. As categorias tradicionais de risco dicotômicas são: =0 e >0; ou 0-99 e >100 (29,30).

A exposição de interesse foi o peso ao nascer autorrelatado, informado de acordo com as categorias baixo peso (<2,5 kg), peso normal (2,5 kg e 4,0 kg) e peso elevado (>4,0 Kg) na onda 1(57) e disponível para 4238 participantes o peso exato em quilogramas.

Análises estatísticas

As variáveis categóricas foram descritas com frequências absolutas e relativas e, as variáveis quantitativas com média e desvio padrão.

Calculou-se a Razão de Prevalência (RP) como medida de associação através de modelos progressivos de regressão de Poisson com variância robusta. O primeiro modelo mostra a associação do desfecho e a exposição e o segundo acrescenta as variáveis sociodemográficas, o terceiro os fatores de risco cardiovasculares e o quarto o índice de massa corporal. Avaliou-se a bondade de ajuste dos modelos através dos testes de Hosmer & Lemeshow de Deviance e Pearson e a linearidade da variável idade com o linktest(60). Realizou-se análises estratificadas pela idade (≤ 50 ; > 50 anos) e teste de interação pelo sexo e idade.

As diferenças das médias entre as categorias do peso ao nascer (categoria de referência sendo o peso normal) e o desfecho contínuo, EMIC média, foram calculadas através de regressão linear múltipla. Deste modo, como análise de sensibilidade, foram calculadas as diferenças das médias para a EMIC médias das máximas e EMIC máxima das máximas. Todas as análises foram feitas no programa Stata 14.0.

Directed Acyclic Graphs (DAGs)

Com base na revisão da literatura(61–63), foi elaborado o *Directed Acyclic Graphs (DAG)* para apresentar de forma gráfica a análise do efeito direto do peso ao nascer e aterosclerose subclínica, através da ferramenta online www.dagitty.net, plataforma para criar, editar e analisar modelos causais e determinar conjuntos de ajuste de covariáveis para minimizar o viés de confusão.(64).

Desta forma, as variáveis mínimas de ajuste na análise da associação entre peso ao nascer e aterosclerose subclínica foram: idade, índice de massa corporal, diabetes, hipertensão, colesterol e hipertrigliceridemia. Porém, foram acrescentadas as variáveis sexo, cor de pele, centro, escolaridade e tabagismo dada sua relevância clínica para o desfecho, conservando a mensuração do efeito direto desejado com robustez (Figura 2).

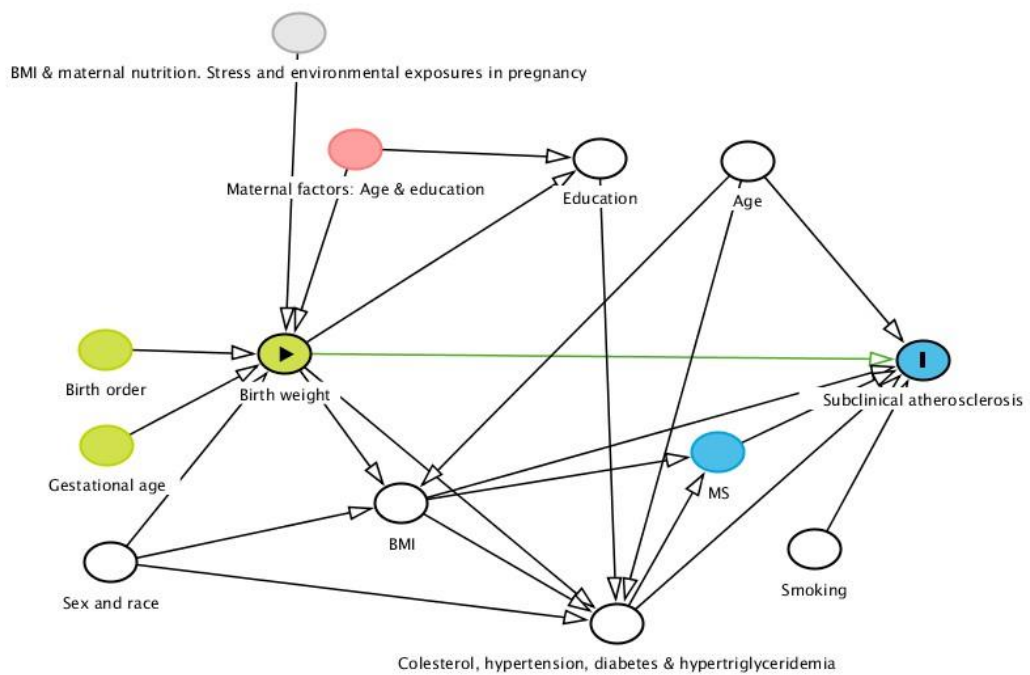












Figura 2 Directed acyclic graph da relação entre o peso ao nascer e aterosclerose subclínica em adultos

Convenções

-  exposure
-  outcome
-  ancestor of exposure
-  ancestor of outcome
-  ancestor of exposure *and* outcome
-  adjusted variable
-  unobserved (latent)
-  other variable
-  causal path
-  biasing path

Abreviaturas: Body Mass Index BMI. Metabolic Syndrome MS

2. Protocolo da Revisão sistemática e metanálise

Título

Relação entre o peso ao nascer e a aterosclerose subclínica em adultos: revisão sistemática e meta-análise

Questão da revisão

Qual é a relação entre o peso ao nascer e a aterosclerose subclínica mensurada pelo índice de espessura média íntima (EMIC)?

PECO:

P (Population): adultos;

E (Exposure): baixo ou elevado peso ao nascer;

C (Comparator): normal peso ao nascer;

O (Outcomes): aterosclerose subclínica mensurada pelo índice de espessura média íntima (EMIC).

Busca

A busca será feita nos seguintes bancos de dados até agosto de 2020 para identificar os estudos: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica database (EMBASE), SCOPUS, Web of Science e, Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). As estratégias de pesquisa serão personalizadas para cada banco de dados com base nos seguintes termos: “Birth Weight” AND “Atherosclerosis” OR “Carotid Intima Media Thickness” AND “Adults”.

Todos os idiomas serão elegíveis para inclusão. Além disso, serão procurados estudos nas listas de referência dos estudos incluídos.

Estratégia de busca

https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/210241_STRATEGY_20200921.pdf

Anexo 3. Estratégia de busca atualizada

Delineamentos de pesquisa a incluir

Serão incluídos estudos observacionais de coorte, transversais, casos e controles, estudos usando controles. Serão excluídos relatos de casos, séries de casos, documentos de opinião, cartas ao editor, comentários, protocolos e, estudos com animais. Não haverá restrições de idioma

Condição objeto estudada

Aterosclerose subclínica em adultos

Participantes

Os participantes ou população serão adultos provenientes de países de todas as rendas, de acordo com a classificação do Banco Mundial.

Exposição

Serão incluídos estudos que investigam o peso ao nascer segundo descrito pelos autores do estudo, sem restrição pelas características basais dos participantes, lugar, uso de condições comparadoras e amostragem.

Comparador

Não haverá restrições no comparador ou nas condições de controle.

Desfechos principais

O desfecho primário é a aterosclerose subclínica, avaliado pela espessura média íntima carotídea medida por ultrassonografia. Será registrado o valor da EMIC calculado, média ou máximo das carótidas direita e esquerda, ou classificação dos valores segundo percentis da amostra com ou sem ajustes pela idade, sexo e raça.

Medidas de efeito

Para resultados dicotômicos: razão de risco, razão de prevalências ou razão de chances.

Para resultados contínuos: diferença média.

Extração de dados

Os resumos serão avaliados quanto à critérios de elegibilidade de forma independente e em duplicata por dois revisores. Os motivos da exclusão serão anotados. O software de acesso livre de revisões sistemáticas RAYYAN será usado para gerenciar o processo de seleção de estudos.

Serão conduzidos exercícios de calibração entre os avaliadores. Dos textos completos selecionados serão extraídos os dados de forma independente e em duplicata, os desacordos sendo resolvidos por um terceiro avaliador. Se necessário, os autores serão contatados para esclarecer os dados ausentes ou dados relevantes não publicados através de três tentativas de e-mail para os autores primeiro, correspondente e sênior. O formulário de extração será padronizado com os seguintes itens:

- Autor
- Ano de publicação
- País
- Delineamento
- População
- Número de participantes em cada grupo
- Participantes ou dados perdidos; razões descritas e informações sobre métodos de imputação
- Ambiente de estudo (clínica, ambulatorial, populacional)
- Idade
- Porcentual de mulheres
- Peso ao nascer: valor, unidades, classificação usada, procedência do dado (registro, mensurado, autoreferido)
- EMIC: valor, segmento, medida (media, máxima), protocolo, método, número de medições e reproducibilidade
- Análise
- Variáveis considerados nos estudos primários (confundidoras e mediadoras)
- As medidas de efeito ou associação ajustadas e não ajustadas serão registradas
- Características da qualidade dos estudos: segundo as variáveis dos instrumentos utilizados listados no próximo item.

Avaliação do risco de viés

Dois revisores de forma independente avaliarão a qualidade metodológica e risco de vieses dos estudos de coorte, casos e controles e transversais através da *Newcastle Ottawa Scale (NOS)*. Nenhum estudo será excluído devido a alto risco de viés, mas isso será considerado nos resultados e conclusões.

Estratégia para sumarizar os dados

Os resultados serão apresentados de forma narrativa ou em gráficos de floresta. Se os estudos forem homogêneos, os resultados serão sumarizados através de diferença nas médias para variáveis contínuas e de OR ou o RR para variáveis categóricas mediante modelos de efeitos aleatórios no meta-análises. A heterogeneidade estatística será avaliada pelo teste Q de Cochrane e quantificada pelo método I^2 . O software utilizado para a análise estatística será o R Studio (V.0.99.473).

Análises de subgrupos

Possíveis análises de subgrupos serão baseadas no sexo, tamanho da amostra e risco de viés dos estudos.

Palavras-chave

Peso ao nascer; Aterosclerose; Espessura da mília íntima da carótida; Adultos; Fatores de risco

Contato

Astrid Nathalia Páez Esteban

Nathaliapaez1@hotmail.com

Afiliação institucional

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Registro

https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020210241

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* [Internet]. 1995 [cited 2018 Nov 13];311:171–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2550226/pdf/bmj00601-0037.pdf>
2. Xiao X, Zhang Z-X, Li W-H, Feng K, Sun Q, Cohen HJ, et al. Low Birth Weight is Associated With Components of the Metabolic Syndrome. *Metabolism* [Internet]. 2010 [cited 2018 Nov 13];59(9):1282–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2895955/pdf/nihms163789.pdf>
3. Visentin S, Grumolato F, Nardelli GB, Di Camillo B, Grisan E, Cosmi E. Early origins of adult disease: Low birth weight and vascular remodeling. *Atherosclerosis* [Internet]. 2014 Dec;237(2):391–9. Available from: [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(14\)01429-4/ppt](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(14)01429-4/ppt)
4. Perkiömäki N, Auvinen J, Tulppo MP, Hautala AJ, Perkiömäki J, Karhunen V, et al. Association between Birth Characteristics and Cardiovascular Autonomic Function at Mid-Life. *PLoS ONE* [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 8];11(8):e0161604. Available from: <https://www.ppshep.fi/>
5. Morrison JL, Duffield JA, Muhlhausler BS, Gentili S, Mcmillen IC. Fetal growth restriction, catch-up growth and the early origins of insulin resistance and visceral obesity. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2010 [cited 2018 Nov 18];25:669–677. Available from: [https://link.springer-com.ez45.periodicos.capes.gov.br/content/pdf/10.1007%2Fs00467-009-1407-3.pdf](https://link.springer.com.ez45.periodicos.capes.gov.br/content/pdf/10.1007%2Fs00467-009-1407-3.pdf)
6. Stock K, Schmid A, Griesmaier E, Gande N, Hochmayr C, Knoflach M, et al. The Impact of Being Born Preterm or Small for Gestational Age on Early Vascular Aging in Adolescents. *J Pediatr* [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 18];201:49-54.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.056>
7. Barrenas M-L. The thrifty phenotype hypothesis and hearing problems. *BMJ* [Internet]. 2003 Nov 22;327(7425):1199–200. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.327.7425.1199>
8. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O DH, Bild DE, Bluemke DA, et al. Coronary Artery Calcification Compared with Carotid Intima-Media Thickness in Prediction of Cardiovascular Disease Incidence: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med* [Internet]. 2008 [cited 2018 Nov 14];168(12):1333–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2555989/pdf/nihms46663.pdf>
9. Santos EHS, Dos Santos Neto PJ, Santos IDS. Carotid intima-media thickness in the brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-brasil): A narrative review. *Sao Paulo Med J* [Internet]. 2018;136(1):64–72. Available from: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2017.0272141017>
10. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* [Internet]. 2007 [cited 2018 Nov 12];115:459–67. Available from: <http://www.circulationaha.org>
11. Santos IS, Alencar AP, Rundek T, Goulart AC, Barreto SM, Pereira AC, et al. Low impact of traditional risk factors on carotid intima-media thickness: The ELSA-brasil cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2015;35:2054–9. Available from:

- <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/ATVBAHA.115.305765>
12. Rundek, Tatjana et al. Traditional Risk Factors Are Not Major Contributors to the Variance in Carotid Intima-Media Thickness. (*Stroke* [Internet]. 2013 [cited 2018 Nov 12];44:2101–8. Available from: <http://stroke.ahajournals.org>
 13. Dratva J, Breton C V, Hodis HN, Mack WJ, Salam MT, Zemp E, et al. Birth Weight and Carotid Artery Intima-Media Thickness AGA Appropriate weight for gestational age BMI Body mass index CHS Children’s Health Study CIMT Carotid artery intima-media thickness CVD Cardiovascular disease IMT Intima-media thickness IUGR Intraut. *J Pediatr* [Internet]. 2013 [cited 2018 Sep 28];162:906-911.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.10.060>
 14. Skilton MR, Siitonen N, Würtz P, Viikari JSAA, 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. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2014;34(5):1064–8. Available from: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302934>
 15. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD 2019 [Internet]. University of Washington. 2020. Available from: <https://www.thelancet.com/lancet/visualisations/gbd-compare>
 16. Kher N, Marsh JD. Pathobiology of Atherosclerosis-a Brief Review. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2004 Dec 4 [cited 2019 May 2];30(06):665–72. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2004-861509>
 17. Michael A. Gimbrone Jr. GG-C. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol* [Internet]. 2013 [cited 2019 May 2];22:9–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2012.06.006>
 18. Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Am Hear Assoc Task Force Pract Guidel Circ* [Internet]. 2014 [cited 2018 Nov 16];129(2):1–45. Available from: <http://circ.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a/-/DC1>.
 19. Arps K, Blumenthal RS, Martin SS. New Aspects of the Risk Assessment Guidelines: Practical Highlights, Scientific Evidence and Future Goals - American College of Cardiology [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 16]. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/11/14/07/10/new-aspects-of-the-risk-assessment-guidelines>
 20. Peters SAE, Den Ruijter HM, Bots ML, Moons KGM. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: A systematic review. *Heart* [Internet]. 2012 [cited 2019 Apr 29];98(3):177–84. Available from: <http://heart.bmj.com/>
 21. Freire C, Alcantara M, Simone S, Amaral S, Veloso O, Porto C, et al. Recomendação para a Quantificação pelo Ultrassom da Doença Aterosclerótica das Artérias Carótidas e Vertebrais: Grupo de Trabalho do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – DIC - SBC. *Arq Bras Cardiol Imagem Cardiovasc* [Internet]. 2015 [cited 2019 May 15];28(nºespec:e1–64. Available from: http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/revista/2015/portugues/Numero_Especial/vol28_artigo_especial_port.pdf
 22. Naqvi TZ, Lee M-S. Carotid Intima-Media Thickness and Plaque in

- Cardiovascular Risk Assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2014 Oct [cited 2019 May 13];7(10):1025–38. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936878X14004392>
23. Santos IS, arcio Bittencourt MS, Oliveira IR, Souza AG, Meireles DP, Rundek T, et al. Carotid intima-media thickness value distributions in The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Atherosclerosis* [Internet]. 2014 [cited 2019 May 15];237:227–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.004>
 24. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen T-P, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* [Internet]. 2012 [cited 2018 Nov 12];379(9831):2053–62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3918517/pdf/nihms538530.pdf>
 25. Willeit P, Tschiderer L, Allara E, Reuber K, Seekircher L, Gao L, et al. Carotid intima-media thickness progression as surrogate marker for cardiovascular risk: Meta-Analysis of 119 clinical trials involving 100 667 patients. *Circulation* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 8];621–42. Available from: <http://ahajournals.org>
 26. Nasir K, Clouse M. Role of nonenhanced multidetector Ct Coronary artery Calcium testing in asymptomatic and symptomatic individuals 1. *Rev Comment n Rev Radiol* [Internet]. 2012 [cited 2019 May 23];264(3):637–49. Available from: www.rsna.org/rsnarights.
 27. Neves P, Andrade J, Monção H. Escore de cálcio coronariano: estado atual. *Radiol Bras* [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 19];50(3):182–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2015.0235>
 28. Hecht HS, Blaha MJ, Kazerooni EA, Cury RC, Budoff M, Leipsic J, et al. CAC-DRS_ Coronary Artery Calcium Data and Reporting System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT). *J Cardiovasc Comput Tomogr* [Internet]. 2018 [cited 2019 May 23];12:185–91. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2018.03.008>
 29. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *JACC* [Internet]. 1990 [cited 2019 May 24];15(4):827–59. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/073510979090282T>
 30. Sandfort V, Bluemke DA. CT calcium scoring. History, current status and outlook. *Diagn Interv Imaging* [Internet]. 2017 [cited 2019 May 24];98:3–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2016.06.007>
 31. Yeboah J, Young R, McClelland RL, Delaney JC, Polonsky TS, Dawood FZ, et al. Utility of Nontraditional Risk Markers in Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Assessment. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016 Jan [cited 2019 May 24];67(2):139–47. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109715072253>
 32. Rajesh Tota-Maharaj, Michael J. Blaha, Ron Blankstein, Michael G. Silverman, John Eng, Leslee J. Shaw et al. Association of coronary artery calcium and coronary heart disease events in young and elderly participants in the multi-ethnic study of atherosclerosis: a secondary analysis of a prospective, population-based cohort. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2014;89(10):1350–9. Available from: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(14\)00539-4/pdf](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(14)00539-4/pdf)
 33. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D’Agostino RB, Gibbons R, et

- al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014 Jul [cited 2019 Jun 7];63(25):2935–59. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109713060312>
34. Lin JS, Evans C V., Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: Updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;320(3):281–97.
 35. Arnett DK, Roger Blumenthal C-CS, Michelle Albert C-CA, Andrew Buroker FB, Cheryl Dennison Himmelfarb E, Zachary Goldberger FD, et al. ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines Writing Committee [Internet]. 2019 [cited 2019 Jun 7]. Available from: http://www.onlinejacc.org/sites/default/files/additional_assets/guidelines/Prevention-Guidelines-Made-Simple.pdf
 36. Barker DJP. Developmental origins of chronic disease. *Public Health* [Internet]. 2012 [cited 2019 Jul 1];126:185–9. Available from: www.sciencedirect.com
 37. Gluckman PD, Hanson MA, Buklijas T. A conceptual framework for the developmental origins of health and disease. *J Dev Orig Health Dis* [Internet]. 2010;1(1):6–18. Available from: http://journals.cambridge.org/abstract_S2040174409990171
 38. Hanson M, Gluckman P. Developmental origins of noncommunicable disease: population and public health implications 1-4. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2011 [cited 2019 Jul 1];94:1754s-8s. Available from: https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/94/suppl_6/1754S/4597866
 39. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri MA. Developmental origins of health and disease (DOHaD) Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença (DOHaD). 2007 [cited 2019 Jul 1];83(6):494–504. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/jped/v83n6/v83n6a04.pdf>
 40. van der Harst P, de Windt LJ, Chambers JC. Translational Perspective on Epigenetics in Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017 Aug [cited 2019 Jul 4];70(5):590–606. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109717377744>
 41. Muka T, Koromani F, Portilla E, O’Connor A, Bramer WM, Troup J, et al. The role of epigenetic modifications in cardiovascular disease: A systematic review. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016 Jun [cited 2019 Jul 4];212:174–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527316304788>
 42. Aavik E, Babu M, Ylä-Herttuala S. DNA methylation processes in atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis* [Internet]. 2019 Feb [cited 2019 Jul 4];281:168–79. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915018315260>
 43. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res* [Internet]. 2016;118(4):535–46. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCRESAHA.115.307611>
 44. Ordovás JM, Smith CE. Epigenetics and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2010 Sep 6 [cited 2019 Jul 4];7(9):510–9. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrcardio.2010.104>
 45. Palinski W. Effect of maternal cardiovascular conditions and risk factors on

- offspring cardiovascular disease. *Circulation* [Internet]. 2014 [cited 2021 Oct 13];129(20):2066–77. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001805>
46. Bourque SL, Davidge ST. Developmental programming of cardiovascular function: A translational perspective. *Clin Sci* [Internet]. 2020;134(22):3023–46. Available from: <https://doi.org/10.1042/CS20191210>
 47. Epure AM, Rios-Leyvraz M, Anker D, Di Bernardo S, da Costa BR, Chiolero A, et al. Risk factors during first 1,000 days of life for carotid intima-media thickness in infants, children, and adolescents: A systematic review with meta-analyses. *PLoS Med* [Internet]. 2020;17(11):1–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003414>
 48. Skilton MR, Viikari JSAA, 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* [Internet]. 2011 [cited 2019 Jul 5];31(12):2975–81. Available from: <http://ahajournals.org>
 49. Stroescu R, Bizerea T, Doro G, Marazan M, Lesovici M, Mărginean O, et al. Correlation between adipokines and carotid intima media thickness in a group of obese Romanian children: is small for gestational age status an independent factor for cardiovascular risk? *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2017;6(1):14–20. Available from: <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000201>
 50. Valente MH, Gomes FMDS, Benseñor IJM, Brentani AVM, Escobar AM de U, Grisi SJFEFE. Relation between Birth Weight, Growth, and Subclinical Atherosclerosis in Adulthood. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015;2015:1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/926912>
 51. Salonen M, Tenhola S, Laitinen T, Lyyra-Laitinen T, Romppanen J, Jääskeläinen J, et al. Tracking Serum Lipid Levels and the Association of Cholesterol Concentrations, Blood Pressure and Cigarette Smoking With Carotid Artery Intima–Media Thickness in Young Adults Born Small for Gestational Age. *Circ J* [Internet]. 2010 [cited 2019 Jul 8];74:2019–25. Available from: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-10-0398>
 52. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CSPMPM, Gorissen WHMM, Grobbee DE, Bots ML. Birth Weight and Carotid Intima-media Thickness: New Perspectives from the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) Study. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2004 [cited 2019 Jul 8];14(1):8–16. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1047-2797\(03\)00068-1](https://doi.org/10.1016/S1047-2797(03)00068-1)
 53. Virna Costa e Silva. 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 [Internet]. Universidade de São Paulo para; 2017. Available from: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5141/tde-23082017-121316/publico/VirnadaCostaeSilva.pdf>
 54. Da Silva Linhares R, Gigante DP, Celso F, Fernandes De Barros L, Lessa Horta B. Carotid intima-media thickness at age 30, birth weight, accelerated growth during infancy and breastfeeding: A birth cohort study in southern Brazil. *PLoS One* [Internet]. 2015 [cited 2018 Nov 18];10(1):2–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0115166>
 55. Pool LR, Aguayo L, Brzezinski M, Perak AM, Davis MM, Greenland P, et al. Childhood Risk Factors and Adulthood Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *J Pediatr* [Internet]. 2021;232:118-126.e23. Available from:

- <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.01.053>
56. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2018 Nov 18];44(1):68–75. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article-lookup/doi/10.1093/ije/dyu027>
 57. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Practice of Epidemiology Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Objectives and Design. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2012 [cited 2018 Nov 18];175(4):315–24. Available from: <https://doi.org/10.1093/aje/kwr294>
 58. Mill JG, Pinto K, Goulart AI, Foppa M, Lotufo P, Maestri M, et al. Rosane Härter Griep III Murilo Aferições e exames clínicos realizados nos participantes do ELSA-Brasil Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2013 [cited 2021 Jul 4];47(2):54–62. Available from: www.scielo.br/rsp
 59. Pereira AC, Gomez LM, Bittencourt MS, Staniak HL, Sharovsky R, Foppa M, et al. Age, Gender, and Race-Based Coronary Artery Calcium Score Percentiles in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Clin Cardiol* [Internet]. 2016 [cited 2021 Jul 22];39(6):352–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/clc.22539>
 60. Stata. No Title [Internet]. Manual Stata 13.0. poisson postestimation — Postestimation tools for poisson. Available from: <https://www.stata.com/manuals13/rpoissonpostestimation.pdf#rpoissonpostestimation>
 61. Bian L, Xia L, Wang Y, Jiang J, Zhang Y, Li D, et al. Risk factors of subclinical atherosclerosis and plaque burden in high risk individuals: Results from a community-based study. *Front Physiol* [Internet]. 2018 Jun 22 [cited 2021 Dec 3];9(JUN):739. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00739>
 62. Wang X, Dalmeijer GW, den Ruijter HM, Anderson TJ, Britton AR, Dekker J, et al. Clustering of cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness: The USE-IMT study. *PLoS ONE* 12(3) [Internet]. 2017 [cited 2021 Dec 3];12(3):e0173393. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0173393>
 63. Falcão IR, De R, Ribeiro-Silva C, De Almeida MF, Fiaccone RL, Dos A, et al. Factors associated with low birth weight at term: a population-based linkage study of the 100 million Brazilian cohort. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec 2];20(536):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03226-x>
 64. Textor J, Van Der Zander B, Gilthorpe MS, Li´skiewiczli´skiewicz M, Ellison GTH. Robust causal inference using Directed Acyclic Graphs: the R package “dagitty.” *Int J of Epidemiology*, [Internet]. 2016 [cited 2021 Dec 3];45(6):1887–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyw341>

ARTIGO 1

Associação do peso ao nascer com espessura íntima-média da carótida e escore de cálcio coronariano em adultos do ELSA-Brasil

Association of birth weight with carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score in adults from ELSA-Brasil

**Astrid Nathalia Páez Esteban, doutoranda em Epidemiologia pela UFRGS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)**

**A ser enviado
Atherosclerosis ou Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**

ARTIGO 2

Peso ao nascer e espessura da íntima-média da carótida em adultos: revisão sistemática e meta-análise

Birth weight and carotid intima-media thickness in adults: systematic review and metanalysis

**Astrid Nathalia Páez Esteban, doutoranda em Epidemiologia pela UFRGS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)**

**A ser enviado
Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O peso ao nascer (baixo ou elevado) tem sido associado a maior risco de doença cardiovascular aterosclerótica. No entanto, a evidência sobre a associação do peso ao nascer com aterosclerose subclínica avaliada pela EMIC é controversa e não há estudos prévios baseados no ECC. Nossos achados mostraram que o elevado peso ao nascer associou-se com EMIC, independentemente de outros fatores de risco cardiovasculares tradicionais, em adultos de meia idade nascidos a termo, participantes do estudo ELSA Brasil. O achado é robusto e coerente em diferentes formas de medida do desfecho EMIC (variável contínua ou dicotômica, valor médio como máximo das artérias carótidas comuns).

Os achados permitem concluir que:

1-O peso ao nascer elevado está associado com maior risco de EMIC, independentemente de outros fatores de risco cardiovasculares tradicionais. Não se observou associação com escore de cálcio coronariano.

2-Os dados obtidos fornecem informações relevantes para o corpo de evidência científica na temática, contribuindo para caracterizar a direção e a magnitude da associação do peso ao nascer com EMIC. Um dos pontos fortes do estudo é o tamanho da amostra, que permitiu adequado número de desfechos. Além disso, a condução do estudo em país de baixa-média renda, com diversidade étnico-racial, e englobando adultos de meia idade e idosos, agrega informação ao corpo de evidências mundialmente.

3-Nossos achados do ELSA-Brasil estão em consonância com os dados da meta-análise (tradicional e em rede), incluindo os dados do ELSA Brasil.

4-Não se encontrou associação entre elevado peso ao nascer e níveis de cálcio coronariano. Como este foi o primeiro estudo sobre essa associação, a ausência de associação requer investigação posterior.

5-Não se encontrou associação entre baixo peso ao nascer e maior risco de EMIC em adultos que referiam ter nascido a termo.

Os achados sugerem que o elevado peso ao nascer possa ser considerado um fator relevante para caracterizar risco de doença aterosclerótica. Alguns pontos para investigações futuras podem ser propostos.

1. Em revisões sistemáticas, discernir efeitos do baixo peso ao nascer associados ou não à prematuridade na determinação da aterosclerose.
2. Investigar o efeito do peso ao nascer na rigidez arterial, como a velocidade de onda de pulso.

ANEXOS

- a. Aprovação pelo Comitê da Ética e Pesquisa (ELSA-RS, Onda 1)

1. Aprovação do Estudo ELSA-Brasil pelo Comitê de Ética de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

Projeto: 06-194 **Versão do Projeto:** 15/05/2006 **Versão do TCLE:** 15/05/2006


Pesquisadores:

MARIA INES SCHMIDT
ALVARO VIGO
BRUCE BARTLOW DUNCAN
FLAVIO DANNI FUCHS
MURILO FOPPA
SANDRA CRISTINA COSTA FUCHS
SOTERO SERRATE MENGUE

Título: ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO - ELSA

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 18 de agosto de 2006.


Prof. Nadine Clausell
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA