



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



TESE DE DOUTORADO

**PREDITORES PRECOSES DE MÚLTIPLOS FATORES DE RISCO
METABÓLICO EM ADULTOS**

Vânia Pereira Oliveira

Pelotas, 2023

Vânia Pereira Oliveira

**PREDITORES PRECOSES DE MÚLTIPLOS FATORES DE RISCO
METABÓLICO EM ADULTOS**

Tese apresentada ao programa de
Pós-graduação em Epidemiologia
da Universidade Federal de Pelotas,
como requisito parcial à obtenção
do título de Doutora em
Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta

Pelotas, RS
2023

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

O48p Oliveira, Vânia Pereira

Preditores precoces de múltiplos fatores de risco
cardiometabólico em adultos / Vânia Pereira Oliveira ;
Bernardo Lessa Horta, orientador. — Pelotas, 2023.
160 f.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em
Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal
de Pelotas, 2023.

1. Epidemiologia. 2. Estado nutricional. 3. Posição
socioeconômica. 4. Risco cardiometabólico. 5. Crescimento
infantil. I. Horta, Bernardo Lessa, orient. II. Título.

CDD : 614.4

Elaborada por Elionara Giovana Rech CRB: 10/1693

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Fernando César Wehrmeister

(Examinador interno)

Doutor em Epidemiologia

Universidade Federal de Pelotas

Prof^a. Dr^a. Helen Denise Gonçalves da Silva

(Examinador interno)

Doutor em Antropologia Social

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Wolney Lisboa Conde

(Examinador externo)

Doutor em Saúde Pública

Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta

(Orientador)

Doutor em Epidemiologia

Universidade Federal de Pelotas

*Ao meu amado pai, Gilnei Oliveira.
(in memoriam)*

AGRADECIMENTOS

À minha família, em especial minha mãe, pelo incentivo e apoio incondicional.

Ao professor Bernardo Lessa Horta, pela cuidadosa orientação desde o mestrado, por todos os ensinamentos, oportunidades e confiança em mim depositada.

Aos membros da banca examinadora, pela disponibilidade e contribuições para o aperfeiçoamento deste trabalho.

Aos professores e funcionários do Centro de Pesquisas Epidemiológicas, pela dedicação, carinho e condições que proporcionam um ambiente de aprendizado e crescimento.

Aos colegas que convivi durante o mestrado e doutorado, pelos momentos compartilhados e amizades construídas.

À CAPES, pelo apoio financeiro, durante período do doutorado.

RESUMO

OLIVEIRA, Vânia Pereira. **Preditores precoces de múltiplos fatores de risco metabólico em adultos**. Tese (Doutorado em Epidemiologia). Programa de Pós-graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas, 2023.

Ao longo da vida, processos regulatórios ocorrem em vários sistemas fisiológicos em resposta às demandas ambientais, refletindo em disfunção subclínica nos sistemas orgânicos. Evidências sugerem que as condições sociais e nutricionais no início da vida estão associadas com o risco de desenvolver doenças crônicas não-transmissíveis. Diante deste contexto, esta pesquisa objetivou avaliar a associação de fatores precoces – como as condições do nascimento, estado nutricional e posição socioeconômica – com o envelhecimento biológico em adultos de meia-idade, bem como investigar o papel do estado nutricional e nível socioeconômico na idade adulta. A presente tese é composta por três artigos, onde o primeiro avaliou a associação de condições do nascimento, estado nutricional e crescimento condicional na infância com fatores de risco cardiometabólicos aos 30 anos. O segundo abordou a associação da posição socioeconômica da infância com o risco cardiovascular na idade adulta em duas coortes na cidade de Pelotas. O terceiro, por sua vez, foi uma revisão sistemática sobre a associação da posição socioeconômica na infância com níveis lipídicos em adultos. Os resultados reforçam a importância dos fatores precoces na saúde ao longo da vida, principalmente no que tange ao risco de doenças crônicas não-transmissíveis. Destaca-se que o ganho de peso na infância, principalmente após os 2 anos, está relacionado com o maior risco cardiometabólico na idade adulta, bem como a posição socioeconômica pode ter um papel importante na saúde cardiovascular, mostrando que, em países de baixa e média renda, ainda são necessários mais estudos.

Palavras-chave: estado nutricional; posição socioeconômica; risco cardiometabólicos; ciclo vital

ABSTRACT

OLIVEIRA, Vânia Pereira. **Early predictors of multiple metabolic risk factors in adults.** Thesis (Doctoral Thesis). Postgraduate Program in Epidemiology. Federal University of Pelotas, 2023.

Throughout life, regulatory processes occur in various physiological systems in response to environmental demands, reflecting in subclinical dysfunction in organ systems. Evidence suggests that social and nutritional conditions at the beginning of life are associated with the risk of developing chronic non-communicable diseases. Given this context, this research aimed at assessing the association of early factors – such as birth conditions, nutritional status and socioeconomic status – with biological aging in middle-aged adults, as well as to investigate the role of nutritional status and socioeconomic status at age adult. The thesis is composed of three articles, the first evaluated the association of conditions at birth, nutritional status and conditional growth in childhood with cardiometabolic risk factors at 30 years of age. The second addressed the association of childhood socioeconomic status with cardiovascular risk in adulthood in two cohorts in the city of Pelotas. The third manuscript was a systematic review on the association of socioeconomic status in childhood with lipid levels in adults. The results reinforce the importance of early factors in health throughout life, especially with regard to the risk of non-transmissible chronic diseases. It is noteworthy that weight gain in childhood, especially after 2 years of age, is related to a higher cardiometabolic risk in adulthood, as well as socioeconomic status, which may play an important role in cardiovascular health, showing that, in low-income and low-income countries, middle income, more studies are still needed.

Keywords: nutritional status; socioeconomic position; cardiometabolic risk; life cycle

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	10
SEÇÃO I. PROJETO DE PESQUISA	11
SEÇÃO II. MODIFICAÇÕES DO PROJETO.....	87
SEÇÃO III. RELATÓRIO SOBRE A PREPARAÇÃO PARA O TRABALHO DE CAMPO	89
SEÇÃO IV. ARTIGOS.....	91
ARTIGO 1	92
ARTIGO 2	117
ARTIGO 3	137
SEÇÃO V. NOTA À IMPRENSA	159

APRESENTAÇÃO

Esta tese foi elaborada conforme as normas do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia (PPGE) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), como requisito para a conclusão do curso de Doutorado em Epidemiologia da aluna Vânia Pereira Oliveira, sob orientação do Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta.

Este volume é composto por cinco seções: (i) projeto de pesquisa aprovado pela banca examinadora em 30/07/2020; (ii) modificações do projeto; (iii) relatório sobre a preparação para o trabalho de campo; (iv) três artigos desenvolvidos ao longo do período de doutoramento; (v) nota à imprensa, contendo a síntese dos resultados obtidos nesta tese e elaborado para a divulgação à imprensa local e à comunidade não científica. Os artigos estão descritos a seguir, assim como os seus objetivos. Os artigos foram formatados de acordo com as normas de cada revista considerada para a submissão/publicação.

a. **Artigo 1** – *“Birth conditions, nutritional status in childhood and cardiometabolic risk factors at 30 years of age: a cohort study”*. O estudo está aceito para publicação na revista Cadernos de Saúde Pública. Este artigo teve por objetivo avaliar a associação entre condições de nascimento, estado nutricional e crescimento condicional na infância com fatores de risco cardiometabólicos aos 30 anos, na coorte de nascimentos de 1982.

b. **Artigo 2** – *“Socioeconomic status from childhood to adulthood and cardiovascular risk factors in Brazilian birth cohorts”*. O artigo será submetido à revista Public Health. O artigo teve por objetivo analisar a associação entre posição socioeconômica da infância a idade adulta com fatores metabólicos de risco cardiovascular em jovens adultos das Coortes de Nascimento de Pelotas de 1982 e 1993.

c. **Artigo 3** – *“Associação da posição socioeconômica na infância com níveis de lipídios no sangue em adultos: uma revisão sistemática”*. O artigo será submetido à revista Ciência & Saúde Coletiva. O objetivo deste artigo foi realizar uma revisão sistemática sobre a associação entre posição socioeconômica na infância e níveis de lipídios no sangue na idade adulta.

I. PROJETO DE PESQUISA

Projeto de pesquisa apresentado em julho de 2020

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

Projeto de Pesquisa

**PREDITORES PRECOCES DE CARGA ALOSTÁTICA EM
ADULTOS NACOORTE DE 1982, PELOTAS/ RS.**



Doutoranda: Vânia Pereira Oliveira

Orientador: Bernardo Lessa Horta

Pelotas, 2020

Vânia Pereira Oliveira

**PREDITORES PRECOCES DE CARGA ALOSTÁTICA EM
ADULTOS NACOORTE DE 1982, PELOTAS/ RS.**

Projeto de pesquisa apresentado ao
Programa de Pós-Graduação em
Epidemiologia da Universidade
Federal de Pelotas, como requisito
parcial para obtenção do título de
Doutora em Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta

Pelotas, 2020

Projeto de pesquisa apresentado ao Programa de Pós-Graduação em
Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas como requisito parcial para
obtenção do título de doutorado.

Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a. Helen Denise Gonçalves da Silva
Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Fernando César Wehrmeister
Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta -
Orientador Universidade Federal de Pelotas

Pelotas, 2020

Resumo

A carga alostática é uma medida do risco biológico cumulativo, usada para avaliar o impacto causado por estressores ambientais e sociais em múltiplos sistemas fisiológicos, estimada a partir da combinação de marcadores que, em geral, representam os sistemas: cardiovascular, metabólico e imunológico. Em indivíduos jovens, a carga alostática seria um indicador de disfunção subclínica, podendo ser usada para identificar precocemente o risco de doença. De acordo com a literatura, a carga alostática estaria positivamente associada com o risco de mortalidade e negativamente com a função física e a capacidade cognitiva em adultos. A maior parte dos estudos sobre este tema avaliou fatores socioeconômicos e/ou psicossociais e indicam que o baixo nível socioeconômico, em diferentes fases da vida, estaria associado a maior carga alostática. Por outro lado, poucos estudos têm avaliado os mediadores dessa relação e o papel de outros preditores precoces, como a nutrição e o crescimento na infância, apesar das evidências de associação entre a nutrição no início da vida e o desenvolvimento de doenças crônicas na idade adulta. O objetivo deste projeto é avaliar a associação de condições de nascimento, amamentação, crescimento, estado nutricional precoce e fatores socioeconômicos com a carga alostática aos 30 anos. As análises serão ajustadas para possíveis fatores de confusão. Além disso, estão previstas análises de mediação (por comportamentos em saúde, medidas socioeconômicas e de estado nutricional na idade adulta). Os fatores precoces foram avaliados na infância e os biomarcadores utilizados para compor a carga alostática aos 30 anos. Por fim, será realizada revisão sistemática sobre os determinantes nutricionais precoces de carga alostática na idade adulta. Serão utilizados dados da coorte de nascimentos de 1982 da cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul.

Artigos planejados

- 1. Artigo de revisão:** Determinantes precoces da carga alostática em adultos.
- 2. Artigo original 1:** Condições do nascimento, alimentação e crescimento na infância e carga alostática na idade adulta.
- 3. Artigo original 2:** Condições socioeconômicas na infância e carga alostática na idade adulta.

Lista de abreviaturas e siglas

%GC	Percentual de gordura corporal
AF	Atividade Física
BT20+	<i>Birth to Twenty Plus</i>
BVS	Biblioteca Virtual de Saúde
CA	Carga alostática
CAMB	<i>Copenhagen Aging and Midlife Biobank</i>
CC	Circunferência da cintura
CT	Colesterol total
DEXA	Absorciometria de raios X de dupla energia
DHEA	Sulfato de desidroepiandrosterona
DP	Desvio padrão
ELSA	<i>English Longitudinal Study of Ageing</i>
FCR	Frequência cardíaca de repouso
GHQ-28	<i>General Health Questionnaire</i>
GJ	Glicemia de jejum
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR	Índice de resistência à insulina
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
ICAM-1	Molécula de adesão solúvel-1
IgE	Imunoglobulina E
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corporal
IQD-R	Índice de qualidade da dieta revisado
MIDUS	<i>Biomarker Substudy do Study of Midlife in the US</i>
MSSA	<i>MacArthur Successful Aging Study</i>
NHANES III	<i>Third National Health and Nutrition Examination Survey</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
PCR-hs	Proteína C reativa de alta sensibilidade
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
PSE	Posição socioeconômica
QFA	Questionário de frequência alimentar
QI	Quociente de inteligência
RCQ	Relação cintura quadril
SHeS	<i>Scottish health survey 2003</i>
TG	Triglicerídeos
TILDA	<i>Irish Longitudinal Study</i>
TNF- α	Fator de necrose tumoral
WOS	<i>Web of Science</i>
β	Beta

Lista de figuras

Figura 1. Quatro circunstâncias nas quais a alostase se configura em carga alostática	12
Figura 2. Fluxograma de seleção de artigos realizada na busca de literatura combinando exposições precoces e desfecho	15
Figura 3. Fluxograma de seleção de artigos realizada na busca de literaturasomente pelo desfecho, carga alostática	16
Figura 4. Modelo conceitual de preditores precoces de carga alostática	49
Figura 5. Principais acompanhamentos da coorte de nascimentos de 1982, Pelotas, RS. Ano de realização do acompanhamento, idade do participante e público-alvo.....	53
Figura 6. Gráfico acíclico direcionado (DAG), demonstrando o efeito dos aspectos nutricionais precoces sobre a carga alostática	61
Figura 7. Gráfico acíclico direcionado (DAG), demonstrando o efeito do nível socioeconômico na infância sobre a carga alostática	66

Lista de quadros

Quadro 1. Apresentação das bases de dados pesquisadas, termos utilizados e número de referências encontradas.....	14
Quadro 2. Resumo de marcadores utilizados por sistemas e pontos de coorte adotados para operacionalização da carga alostática pelos autores dos artigos incluídos na revisão	19
Quadro 3. Estudos que avaliaram a relação de aspectos nutricionais (IMC materno, peso ao nascer, crescimento precoce, estado nutricional) e carga alostática em adultos.....	26
Quadro 4. Estudos que avaliaram a relação de aspectos socioeconômicos (posição socioeconômica parental, renda, escolaridade, mobilidade social) e carga alostática em adultos.	37
Quadro 5. Marcadores utilizados para compor o escore de Carga Alostática, coletados no acompanhamento dos 30 anos, na coorte de 1982, Pelotas/RS.....	54
Quadro 6. Estimativas de poder da amostra para detectar diferenças de médias em desvio padrão de carga alostática de acordo com exposições nutricionais precoces.	56
Quadro 7. Estimativas de poder da amostra para detectar razões de risco igual a 1,3 e 1,7 de apresentar carga alostática elevada (≥ 3 biomarcadores) de acordo com exposições nutricionais precoces	57
Quadro 8. Estimativas de poder da amostra para detectar diferença de média em desvio padrão de carga alostática de acordo com exposições socioeconômicas precoces.	63
Quadro 9. Estimativas de poder da amostra para detectar razões de risco igual a 1,3 e 1,7 de apresentar carga alostática elevada (≥ 3 biomarcadores) de acordo com exposições socioeconômicas precoces.	63
Quadro 10. Termos de pesquisa relacionados com a exposição e com o desfecho	67

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	22
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	25
Estratégia de busca	25
Artigos incluídos na revisão	27
Mensuração da carga alostática	28
Características maternas	32
Peso ao nascer	33
Crescimento no início da vida	33
Amamentação.....	34
Estado nutricional e composição corporal ao longo da vida.....	34
Síntese da revisão: Aspectos nutricionais X Carga alostática	35
Posição socioeconômica no primeiro ano de vida	43
Posição socioeconômica ao longo da vida.....	43
Síntese da revisão: Aspectos socioeconômicos X Carga alostática	46
3. MARCO TEÓRICO	58
Modelo hierárquico	60
4. JUSTIFICATIVA	60
5. OBJETIVOS	61
Objetivo Geral.....	61
Objetivos Específicos.....	61
Artigo original 1:.....	61
Artigo original 2:.....	62
Artigo de revisão:	62
6. HIPÓTESES.....	62
7. METODOLOGIA.....	62
Delineamento	63
População alvo	63
Variável dependente	65
Metodologia do Artigo original 1: Condições do nascimento, amamentação, crescimento na infância e carga alostática na idade adulta.	66
Critérios de inclusão.....	66
Critérios de exclusão	66
Cálculo de poder	66
Principais variáveis e instrumentos de coleta.....	67
Variáveis independentes.....	67
Potenciais fatores de confusão	68
Potenciais mediadores	68
Análise dos dados.....	69
Metodologia do Artigo original 2: Condições socioeconômicas na infância e carga alostática em	

adultos.	72
Critérios de inclusão	72
Critérios de exclusão	72
Cálculo de poder	72
Principais variáveis e instrumentos de coleta	73
Variáveis independente	73
Potenciais confundidores.....	73
Potenciais mediadores	74
Potenciais moderadores.....	74
Análise dos dados.....	74
Metodologia da revisão sistemática.....	77
Critérios de inclusão.....	77
Extração dos dados.....	78
8. ASPECTOS ÉTICOS.....	78
9. LIMITAÇÕES DO PROJETO	78
10. FINANCIAMENTO.....	78
11. CRONOGRAMA	79
12. DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS	79
13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80

1. INTRODUÇÃO

Alostase refere-se à manutenção da estabilidade do meio interno a partir de alterações nas vias hormonais, comportamentais e autonômicas, em resposta a um desafio percebido ou antecipado, tais mudanças adaptativas funcionam bem quando ativadas e desativadas de maneira eficiente (JUSTER; MCEWEN; LUPIEN, 2010; MCEWEN, 1998; SEEMAN et al., 1997). A carga alostática resulta das más adaptações, que podem ser causadas por superestimulação devido ao estresse frequente, falha na desativação de respostas alostáticas ou incapacidade de responder adequadamente ao desafio inicial, representadas na **Figura 1**. O conceito de carga alostática sugere que as tentativas do organismo de se adaptar às adversidades tem como reflexo, o desgaste dos tecidos, sistemas e/ou órgãos que podem subsequentemente prejudicar a função normal e levar ao desenvolvimento de patologias (JUSTER; MCEWEN; LUPIEN, 2010; MCEWEN; PH, 2000; SEEMAN et al., 1997, 2001).

Evidências sugerem que a carga alostática está positivamente associada ao risco de mortalidade. Na coorte *MacArthur Successful Aging Study (MSSA)*, que acompanhou indivíduos nos Estados Unidos, com idade entre 70 e 79 anos, o incremento em uma unidade no escore de carga alostática aumentou em 3,3 vezes a razão de chances de mortalidade (IC95% 1,1; 9,8), após ajuste para idade e escore basal (KARLAMANGLA; SINGER; SEEMAN, 2006). Em outro estudo realizado nos Estados Unidos, com dados de adultos com idade acima de 25 anos, que participaram do *Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*, utilizando escore de carga alostática que variava de zero a nove marcadores, observou-se que a taxa de mortalidade foi 40% (IC95% 1,11; 1,76) maior nos participantes com escore alostático de dois e 88% (IC95% 1,56; 2,26) maior naqueles com escore maior ou igual a três, em relação aqueles com escore menor ou igual a um, após ajuste para idade, sexo, raça/etnia, escolaridade e renda (BORRELL; DALLO; NGUYEN, 2010). Em uma coorte de idosos, em Taiwan, foi observado que para cada aumento de um ponto no escore de carga alostática, o risco de mortalidade aumentou em 20% (IC95% 1,09; 1,31), após ajuste para idade e sexo (HWANG et al., 2014). Estudo realizado no *Scottish Health Survey 2003 (SHeS)* relatou que a carga alostática estava associada ao pequeno aumento no risco de mortalidade por todas as causas após 10 anos (1,08, IC95% 1,01; 1,16) (ROBERTSON; BEVERIDGE; BROMLEY, 2017). Na Coorte Britânica de 1958, a carga elevada aos 44 anos estava associada ao maior risco de mortalidade 11 anos depois (3,56, IC95% 2,30; 5,53) (CASTAGNÉ et al., 2018).

Para alguns autores, a carga alostática também estaria inversamente associada com a função física e cognitiva (GRUENEWALD et al., 2009; KARLAMANGLA et al., 2002).

Estudo realizado nos Estados Unidos, com idosos, mostrou que a carga alostática estava associada a maior fragilidade três anos depois (GRUENEWALD et al., 2009). No *English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)*, a carga alostática estava negativamente relacionada com velocidade de caminhada no seguimento de três anos ($\beta = 0,08$, IC95% 0,05; 0,10) (DING; KUHA; MURPHY, 2017). Análises transversais, com dados de participantes da *Lothian Birth Cohort 1936*, mostraram associação negativa com a capacidade cognitiva geral, velocidade de processamento e conhecimento, avaliados em participantes com idade média de 73 anos (BOOTH et al., 2015).

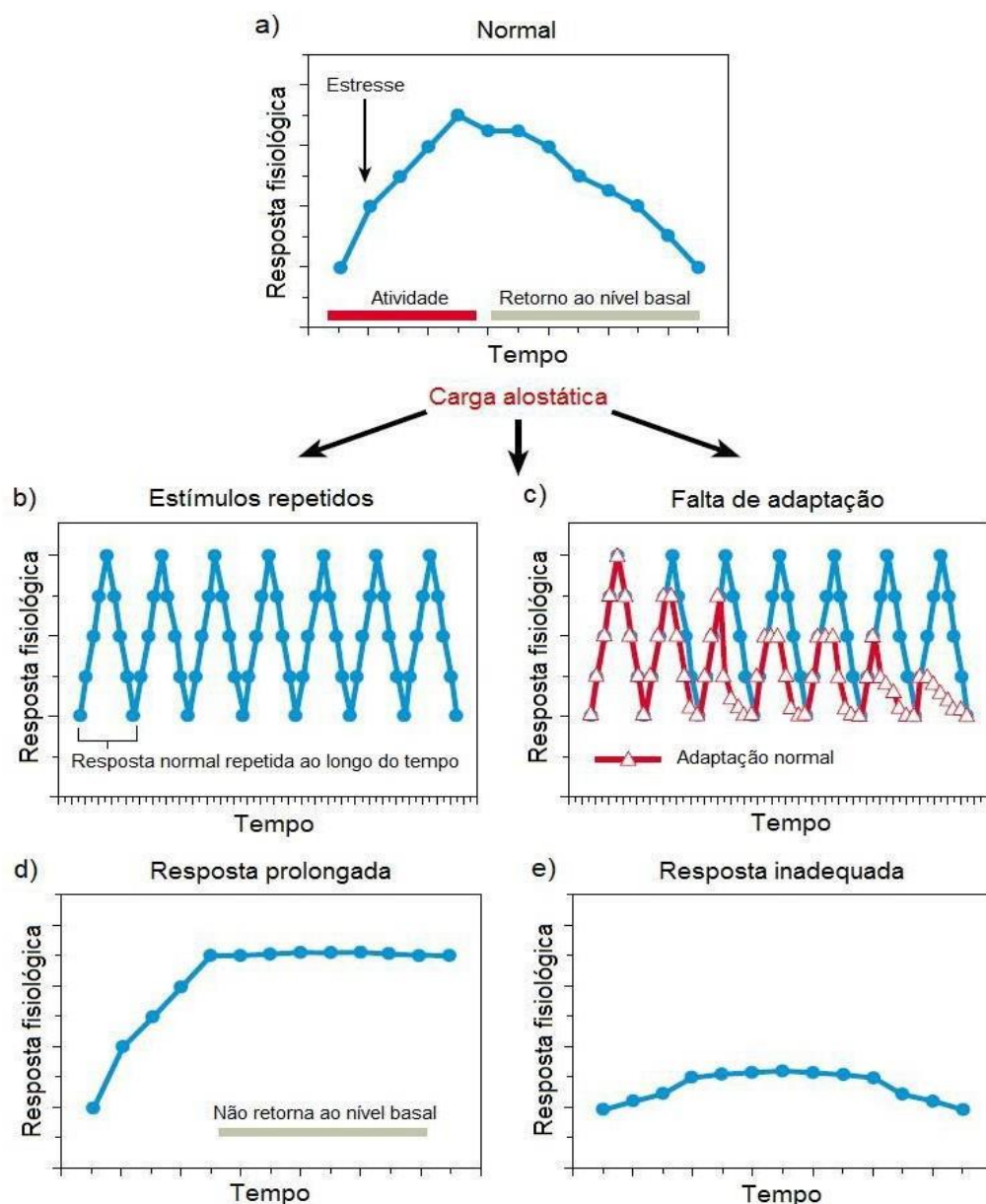


Figura 1. Quatro circunstâncias nas quais a alostase se configura em carga alostática. Fonte: ETO; MELO; GRIEP, 2019 (adaptado de McEwen, 1998).

Em geral, a carga alostática é estimada a partir de biomarcadores que representam os sistemas: cardiovascular, metabólico e imunológico (BECKIE, 2012; DUONG et al., 2018; JOHNSON; CAVALLARO; LEON, 2017). A avaliação não é padronizada no que concerne os biomarcadores que são usados para avaliar os diferentes sistemas, mas a maioria dos estudos incluiu pelo menos um biomarcador para cada um dos sistemas usados tradicionalmente para definir carga alostática (cardiovascular, metabólico e imunológico) (BECKIE, 2012; DUONG et al., 2018; JOHNSON; CAVALLARO; LEON, 2017).

A carga alostática surge de experiências de desenvolvimento, predisposições genéticas, ambientais, psicossociais, estilo de vida e outros estressores. No início da vida, são iniciados sistemas responsivos ao estresse que produzem hormônios de resposta alostática (LEAHY; CREWS, 2012). Neste sentido, os primeiros mil dias de vida, período entre a concepção e os dois anos, seriam uma janela de oportunidades, representando momentos sensíveis para o desenvolvimento de alterações endócrinas, metabólicas e imunológicas com consequências a longo prazo (AGOSTI et al., 2017; MARTORELL, 2017; MORENO VILLARES et al., 2019; VICTORA et al., 2008). Mais tarde, sistemas projetados para mitigar estressores podem falhar ou ser comprometidos, promovendo alterações somáticas indesejadas e desregulação. Isso sobrecarrega o sistema regulatório, que impede as respostas diárias ao estresse, predispondo a danos celulares e doenças degenerativas (LEAHY; CREWS, 2012).

Na literatura está descrito que as condições sociais adversas no início da vida tem consequências a longo prazo na saúde aumentando a carga alostática, mas os caminhos pelos quais os determinantes sociais influenciam na saúde na idade adulta são pouco conhecidos. A relação de outros determinantes precoces e contemporâneos, como a nutrição nos primeiros anos de vida, comportamentos em saúde, desenvolvimento econômico, estado nutricional e composição corporal ao longo do ciclo vital, que contribuiriam para melhor compreender como os determinantes sociais influenciam na saúde através do aumento da carga alostática, têm sido pouco exploradas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Estratégia de busca

A busca de artigos na literatura foi realizada entre agosto e dezembro de 2019, nas bases *PubMed*, *Web Of Science (WOS)* e *Biblioteca Virtual de Saúde (BVS)*. No primeiro momento, foram combinados os termos referentes as exposições e ao desfecho de interesse, contidos nos títulos e resumos dos estudos, em humanos, publicados em inglês, português ou espanhol, não limitando o período de publicações. A seguir, foi realizada busca, mais ampla, com os termos relacionados ao desfecho de interesse, sem combinar com os termos referentes às exposições precoces e sem filtro para idioma. Os termos utilizados estão apresentados no **Quadro 1**.

Quadro 1. Apresentação das bases de dados pesquisadas, termos utilizados e número de referências encontradas.

Base	Exposição		Desfecho	N
1º busca				
PUBMED	(((((("pregnancy"[title/abstract]) or "gestation" [title/abstract]) or "birth" [title/abstract]) or "preterm birth" [title/abstract]) or "prematurity" [title/abstract]) or "small for gestational age" [title/abstract]) or "growth"[title/abstract]) or "weight"[title/abstract]) or "nutritional status"[title/abstract]) or "breastfeed" [title/abstract]) or "childhood"[title/abstract]) or "bmi"[title/abstract]) or "early life adversity"[title/abstract]))	And	(((((("allostatic load"[title/abstract]) or "allostasis"[title/abstract]) or "physiological dysregulation" [title/abstract]) or "physiological dysfunction"[title/abstract]) or "allostatic overload"[title/abstract]) or "allostatic load index"[title/abstract]) or "allostatic load scores"[title/abstract]))	204
BVS	(tw ("pregnancy") or ("gestation") or ("birth") or ("preterm birth") or ("prematurity") or ("small for gestational age") or ("growth") or ("weight") or ("nutritional status") or ("breastfeed") or ("childhood") or ("bmi") or ("early life adversity")))	And	(tw ("allostatic load") or ("allostasis") or ("physiological dysregulation") or ("physiological dysfunction") or ("allostatic overload") or ("allostatic load index") or ("allostatic load score")))	294
WOS	tópico: (pregnancy) or tópico: (gestation) or tópico: (birth) or tópico: (preterm birth) or tópico: (prematurity) or tópico: (small for gestational age) or tópico: (growth) or tópico: (weight) or tópico: (nutritional status) or tópico: (breastfeed) or tópico: (childhood) or tópico: (bmi) or tópico: (early life adversity)	And	tópico: (allostatic load) or tópico: (allostasis) or tópico: (physiological dysregulation) or tópico: (physiological dysfunction) or tópico: (allostatic overload) or tópico: (allostatic load index) or tópico: (allostatic load scores)	3841
2ª busca				
PUBMED	-		("allostatic load") OR "allostatic overload"	1041
BVS	-		(tw ("allostatic load")) or (tw: ("allostatic overload"))	1243
WOS	-		tópico: (allostatic load) or tópico: (allostatic overload)	2313

Após cada busca, foi realizada a exclusão de duplicatas e a seguir foram lidos os títulos e resumos dos artigos identificados, seguindo os fluxogramas apresentados abaixo (Figura 2 e 3).

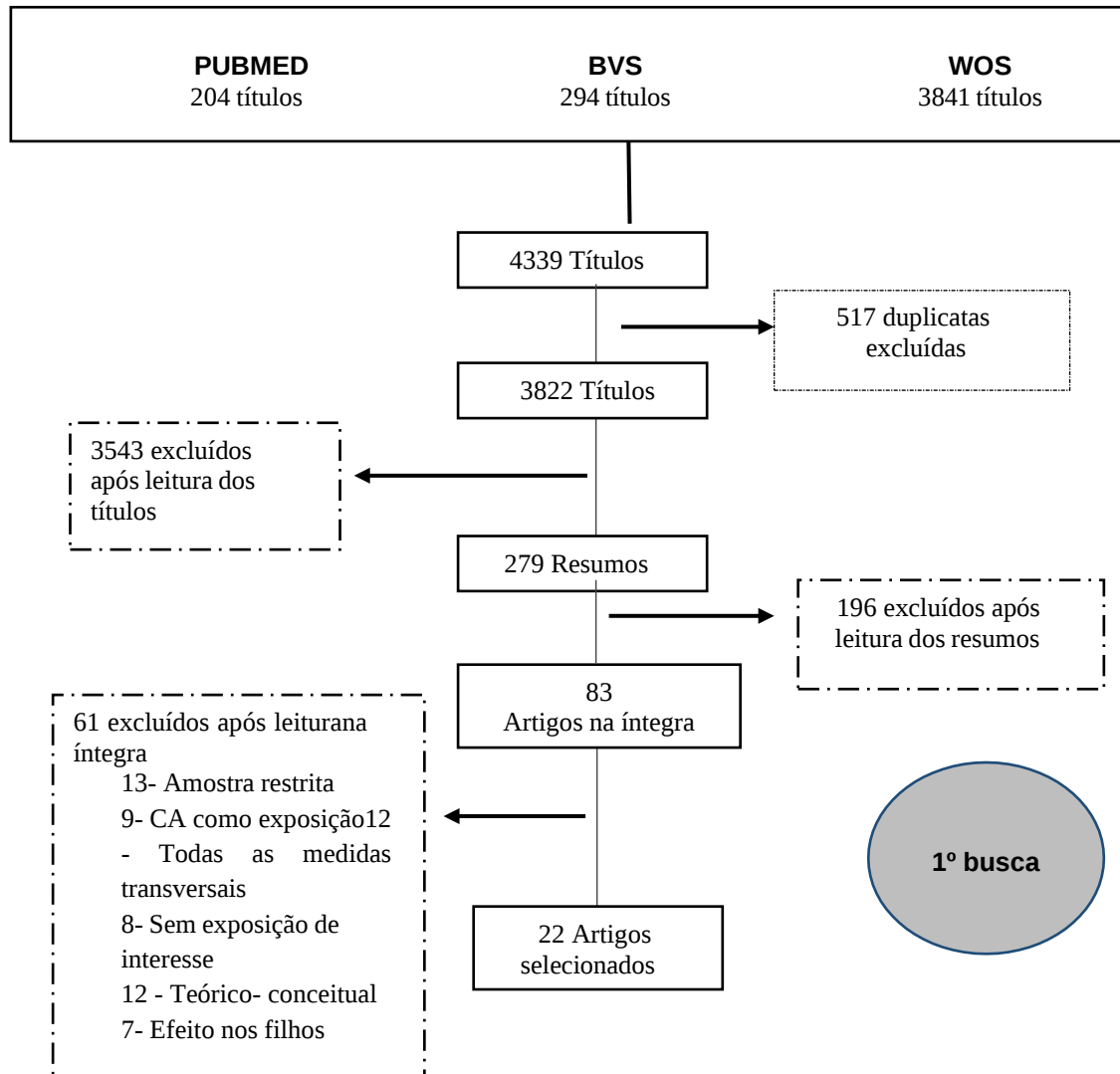


Figura 2. Fluxograma de seleção de artigos realizada na busca de literatura combinando exposições precoces e o desfecho.

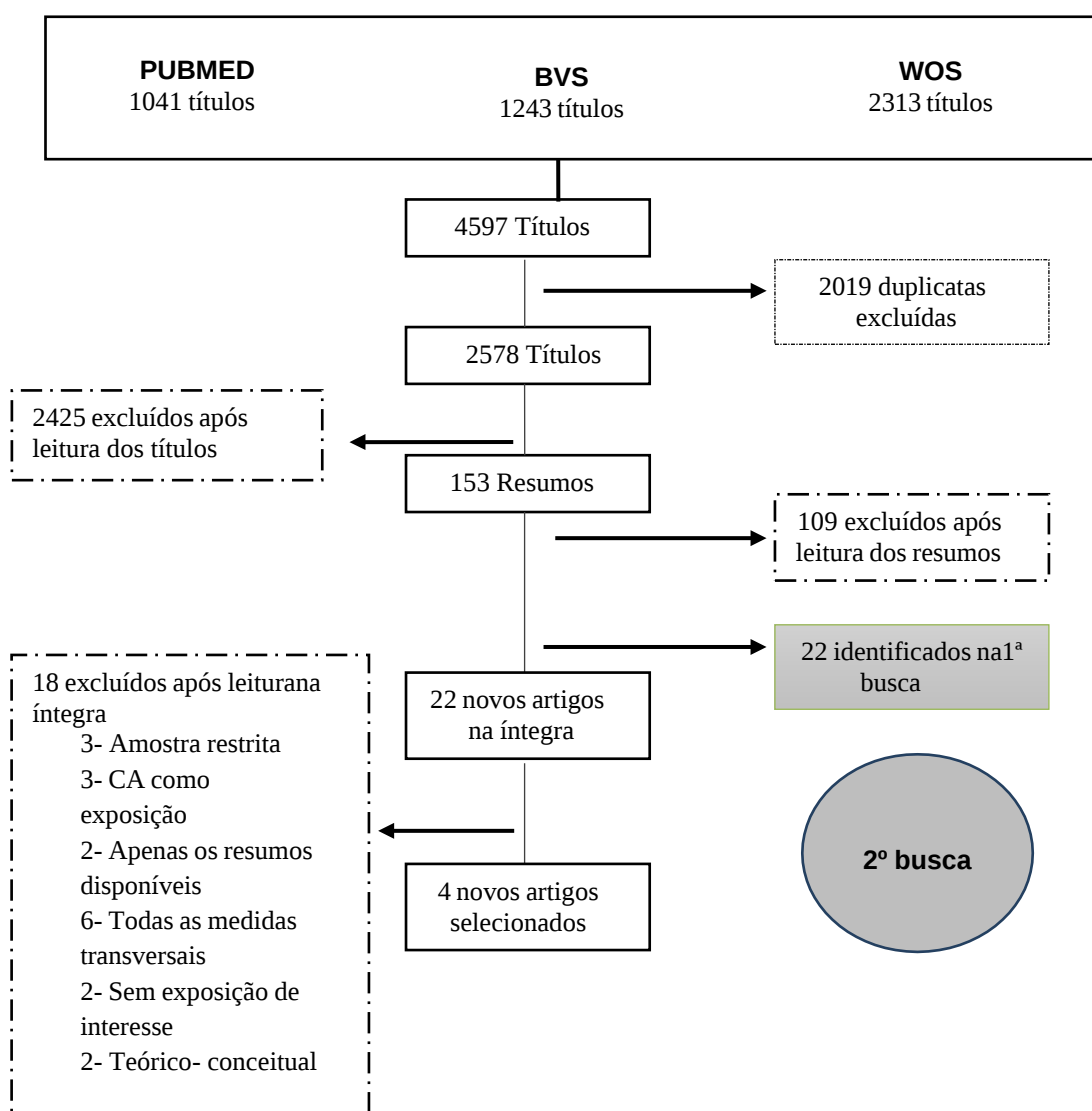


Figura 3. Fluxograma de seleção de artigos realizada na busca de literatura somente pelo desfecho, carga alostática.

Artigos incluídos na revisão

Na busca da literatura, foram selecionados 26 estudos que examinaram os determinantes precoces da carga alostática, sendo que 22 foram identificados na primeira busca e a segunda resultou na identificação de mais quatro estudos. Inicialmente, será apresentado um resumo sobre a mensuração e operacionalização da carga alostática nos estudos (**Quadro 2**). Em seguida, os principais achados serão apresentados em tópicos: iniciando por características maternas na gestação, peso ao nascer, amamentação, crescimento precoce e estado nutricional no ciclo da vida. Posteriormente, serão

apresentados os resultados de estudos que avaliaram a relação com a condição socioeconômica ao longo do ciclo da vida. Os **Quadros 3 e 4** apresentam as informações resumidas sobre os principais resultados dos estudos incluídos na revisão.

Mensuração da carga alostática

A mensuração da carga alostática foi proposta por Seeman e colaboradores, que avaliaram dez biomarcadores e classificaram os indivíduos em quartis para cada biomarcador. A carga alostática resultou do total de marcadores em que o indivíduo se encontrava no quartil de risco (SEEMAN et al., 1997).

Nos artigos identificados, a forma de avaliar a carga alostática foi heterogênea, mas, em geral, foram avaliados os sistemas cardiovascular, metabólico e imunológico, e o número de marcadores variou entre seis (EVANS, 2016; EVANS; KIM, 2012) e vinte e um (FRIEDMAN et al., 2015; GRUENEWALD et al., 2012). Resumidos no **Quadro 2**.

Alguns estudos avaliaram outros componentes como: psicológico (MCGOWAN, 2019), neuroendócrino (CALCATERRA et al., 2019; CHEN et al., 2016; EVANS, 2016; EVANS; KIM, 2012), respiratório (BARBOZA SOLÍS et al., 2016) e renal (MCCRORY et al., 2019).

Em geral, os estudos utilizaram o escore de carga alostática contínuo nas análises, mas dois estudos avaliaram a chance de ter carga elevada: um considerou que ter quatro ou mais parâmetros no quartil de risco (CALCATERRA et al., 2019) e outro utilizou como base a distribuição da medida de carga alostática resultante e definiu o percentil 75 para classificar como de alto risco (MCGOWAN, 2019). Outro estudo definiu em três categorias: nenhum biomarcador no quartil de risco, carga baixa para um ou dois alterados e carga alta para três ou mais biomarcadores no quartil de risco (CEDILLO, 2019).

Turner, Thomas e Brown (2016) avaliaram os biomarcadores classificando-os em mediadores primários e secundários, de acordo com o proposto por McEwen e Seeman (1999). Os mediadores primários e secundários levariam aos resultados terciários que seriam as doenças. Segundo os autores, mediadores primários são os mensageiros químicos que são liberados como parte da alostase, entre eles estão sulfato de deidroepiandrosterona (DHEA), cortisol, epinefrina e norepinefrina. Os secundários são processos integrados que refletem os efeitos cumulativos em tecidos ou órgãos específicos em resposta ao mediador primário, incluindo a pressão arterial sistólica, diastólica, relação cintura-quadril, colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL) e hemoglobina glicada (MCEWEN;

SEEMAN, 1999; SEEMAN et al.,2001).

Friedman e colaboradores (2015) e Gruenewald e colaboradores (2012), diferente dos demais pesquisadores, dividiram os componentes da carga alostática em sistemas e os índices de risco foram calculados como a proporção de biomarcadores no quartil de alto risco levando em consideração a divisão em sete sistemas: cardiovascular, nervoso simpático, parassimpático, eixo hipotálamo hipófiseadrenal, inflamatório, metabolismo lipídico e glicêmico.

O uso de medicamentos como anti-hipertensivos, estatinas e hipoglicemiantes têm a capacidade de alterar alguns dos parâmetros que compõem a carga alostática. Por esse motivo, alguns estudos ajustaram as estimativas para o uso dessas medicações (ROBERTSON et al., 2015; ROBERTSON; POPHAM; BENZEVAL, 2014), enquanto outros classificaram no nível de risco os biomarcadores que poderiam estar alterados pelo uso de medicação (GALE et al., 2016; MCCRORY et al., 2019; TURNER; THOMAS; BROWN, 2016; VAN DEURZEN; VANHOUTTE, 2019).

Quadro 2. Resumo de marcadores utilizados, por sistemas e pontos de corte adotados, para operacionalização da carga alostática pelos autores dos artigos incluídos na revisão

Local/ Autor/ Ano	Nº marcadores	Método de análise da CA	Sistemas avaliados							
			Cardiovascular	Metabólico	Inflamatório	Imunológico	Neuroendócrino	Psicológico	Respiratório	Renal
(MCGOWAN, 2019)	11	Quartil de risco CA elevada: > percentil 75	PAS; PAD; FCR	IMC; RCQ; CT; HDL; TG; GJ	PCR	–	–	GHQ-28	–	–
(CEDILLO, 2019)	7	Quartil de risco Categorizada: ≥3 “CA alta”	PAS; PAD	LDL; HDL; CT; TG; HOMA-IR	Subamostra incluiu: PCR	–	–	–	–	–
(CALCATERRA et al., 2019)	16	Ponto de corte clínico por idade e sexo Dicotomizado: CA elevada ≥4.	PAS; PAD	CC; RCQ; glicose; CT; HDL; TG; HOMA-IR	–	–	AST; ALT; GGT; homocisteína, cortisol; IL-6; calprotectina.	–	–	–
(CHRISTENSEN et al., 2018a)	14	Quartil de risco específico por sexo.	PAS; PAD	IMC; RCQ; CT; HDL; LDL; TG; Glicose; HbA1c; %GC	PCR-hs; IL-6; TNF- α	–	–	–	–	–
(BARBOZA SOLÍS et al., 2016)	14	Quartil de risco específico por sexo	PAS; PAD; FCR.	HDL; LDL; TG; HbA1c	IGF-1; PCR; fibrinogênio; IgE	–	Cortisol salivar t1-t2	–	Pico de fluxo expiratório	–
(VASUNILASHORN; KIM; CRIMMINS, 2013)	9	Pontos de corte clínicos	PAS; PAD	CT; LDL; TG; HDL; GJ; HbA1c	PCR ou IL-6	–	–	–	–	–
(DALY; SUTIN; ROBINSON, 2019)	10	Escore-z	PAS; PAD; FCR	CT; HDL; TG; Glicose; Hb1Ac	–	PCR ; WBC	–	–	–	–
(GALLO et al., 2019)	12	Quartil de risco	PAS, PAD, pulso	IMC, CC, GJ, HbA1c, HDL, LDL e TG	PCR-us, e- selectin, PAI-1	–	–	–	–	–
(MCCRORY et al., 2019)	14	Quartil de risco específico por sexo Uso de medicamentos= risco	PAS, PAD, FCR	HDL, CT, RCQ, IMC, HbA1c	–	PCR, IL1ra, IL-6, IL-8	–	–	–	Creatinina, Cistatina-C
(RIBEIRO et al., 2019)	10	Quartil de risco	PAS; PAD	IMC; CT; HDL; LDL; TG; Glicemia; CC	PCR	–	–	–	–	–
(VAN DEURZEN; VANHOUTTE, 2019)	9	Quartil de risco Uso de medicamentos= risco	PAS; PAD	TG; HDL; CT; HbA1c; CC	PCR; fibrinogênio	–	–	–	–	–
(CHRISTENSEN et al., 2018b)	14	Quartil de risco	PAS; PAD	LDL; HDL; CT; TG; glicose; HbA1c; RCQ; IMC; %GC;	PCR-hs; IL-6; TNF- α	–	–	–	–	–
(TURNER; THOMAS; BROWN, 2016)***	10	Quartil de risco. Uso de medicamentos =risco **mediadores secundários ***mediadores primários	PAS*; PAD*	CT*; HDL*; HbA1c*; RCQ*	–	–	Adrenalina**; Noradrenalina**; Cortisol**; DHEA-S**	–	–	–
(EVANS, 2016)	6	Quartil de risco	PAS, PAD	IMC	–	–	Cortisol , Epinefrina Norepinefrina	–	–	–
(WICKRAMA et al., 2016)	9	Escore-z	PAS; PAD; pulso	HbA1c; glicose; TG; HDL; LDL; IMC	–	–	–	–	–	–
(CHEN et al., 2016)	7	Escore-z	PAD; PAS	IMC	–	PCR	–	–	–	–

Continuação Quadro 2. Resumo de marcadores utilizados por sistemas e pontos de corte adotados para operacionalização da carga alostática pelos autores dos artigos incluídos na revisão

Local/ Autor/ Ano	Nº marcadores	Método de análise da CA	Sistemas avaliados							
			Cardiovascular	Metabólico	Inflamatório	Imunológico	Neuroendócrino	Psicológico	Respiratório	Renal
(GALE et al., 2016)	9	Quartil risco Uso de medicamentos = risco	PAS; PAD	TG; HDL/CT; HbA1c; IMC		Fibrinogênio; PCR; Albumina.	–	–	–	–
(FRIEDMAN et al., 2015)	21 Divididos em 7 sistemas	Escore de CA = soma dos sete sistemas de risco fisiológico, os índices de risco do sistema foram calculados como a proporção de biomarcadores em quartis de alto risco	PAS; PAD; Pulso	<u>Metabolismo lipídico</u> HDL, LDL, CT, TG, IMC, RCQ <u>Metabolismo da glicose</u> HbA1c, GJ, HOMA-IR	PCR; fibrinogênio; IL-6; ICAM-1	–	<u>SNS</u> - Adrenalina; noradrenalina <u>SNP</u> - VFC <u>Eixo HPA</u> Cortisol urinário; DHEA-S.	–	–	–
(ROBERTSON et al., 2015)	9	Quartil de risco específico por sexo Uso de medicação= ajustes nos valores dos biomarcadores	PAS, PAD, Pulso	HbA1c, CT, HDL, RCQ	PCR, albumina sérica	–	–	–	–	–
(GUSTAFSSON et al., 2014)	12	Tercis de risco, exceto cortisol que foi dividida em sextis	PAS; PAD	IMC; CC; GJ; CT; HDL; TG; apo A1, apo B,	–	PCR; cortisol	–	–	–	–
(MERKIN et al., 2014)	8	Escore padronizados em relação aos pontos de corte clínicos de maior risco.	PAS; FCR; Pulso	RCQ; TG; HDL; LDL; Glicemia	–	–	–	–	–	–
(ROBERTSON; POPHAM; BENZEVAL, 2014)	9	Quartil de risco específico por sexo Uso de medicação= ajustes nos valores dos biomarcadores	PAS, PAD, Pulso	HbA1c, CT, HDL, RCQ	PCR, albumina sérica	–	–	–	–	–
(EVANS; KIM, 2012)	6	Mediana (50º percentil)	PAS; PAD	IMC		–	Epinefrina, noradrenalina, cortisol	–	–	–
(GRUENEWALD et al., 2012)	21 Divididos em 7 sistemas	Escore de CA = soma dos sete sistemas de risco fisiológico, os índices de risco do sistema foram calculados como a proporção de biomarcadores em quartis de alto risco	PAS; PAD; Pulso	<u>Metabolismo lipídico</u> HDL, LDL, CT, TG, IMC, RCQ <u>Metabolismo da glicose</u> HbA1c, GJ, HOMA-IR	PCR; fibrinogênio; IL-6; ICAM-1	–	<u>SNS</u> - Adrenalina; noradrenalina <u>SNP</u> - VFC <u>Eixo HPA</u> Cortisol urinário; DHEA-S.	–	–	–
(GUSTAFSSON et al., 2012),	12	Tercis de risco, exceto cortisol que foi dividida em sextis	PAS; PAD	IMC; CC; GJ; CT; HDL; TG apo A1; apo B	–	PCR; cortisol	–	–	–	–
(GUSTAFSSON; JANLERT; WESTERLUND, 2011)	12	Tercis de risco, exceto cortisol que foi dividida em sextis	PAS; PAD	IMC; CC; GJ; CT; HDL; TG; apo A1; apo B	–	PCR; cortisol	–	–	–	–

Síglas e abreviaturas: CA- Carga alostática; PAS- Pressão arterial sistólica; PAD; Pressão arterial diastólica; DHEA- sulfato de desidroepiandrosterona; RCQ- Razão cintura/quadril; CC- circunferência da cintura; HDL- Lipoproteína de alta densidade; LDL- Lipoproteína de baixa densidade; CT- Colesterol total; TG- Triglicerídeos; IMC- Índice de massa corporal; GJ- Glicemia de jejum; PCR- Proteína C reativa; IL-6- interleucina 6; ICAM-1 - molécula de adesão solúvel-1; HbA1C- hemoglobina glicada; HOMA-IR- modelo de avaliação da homeostase da insulina; Apo A1- Apolipoproteína A1; Apo B- Apolipoproteína B; SNS- Sistema nervoso simpático; SNP- Sistema nervoso parassimpático; HPA- Hipotálamo, hipófise, adrenal.

(-): sistema não avaliado

Características maternas

Poucos estudos avaliaram o papel de características maternas na gestação sobre a carga alostática. A relação do estado nutricional materno com o desgaste fisiológico do filho foi avaliada em dois estudos de coorte (BARBOZA SOLÍS et al., 2016; CHRISTENSEN et al., 2018a).

Na coorte *Copenhagen Aging and Midlife Biobank (CAMB)*, o índice de massa corporal (IMC) materno pré-gestacional esteve positivamente associado com a carga alostática, entre 49 e 52 anos, em ambos os sexos, tanto no modelo que incluiu apenas fatores biomédicos [homens $\beta = 0,21$ (IC95% 0,135; 0,285) e mulheres $\beta = 0,10$ (IC95% 0,030; 0,168)], quanto no que incluiu fatores sociais [homens $\beta = 0,19$ (IC95% 0,113; 0,268) e mulheres ($\beta = 0,08$ IC95% 0,014; 0,152)] (CHRISTENSEN et al., 2018a). Esta associação também foi encontrada na Coorte Britânica de 1958, filhos de mães com excesso de peso apresentaram maior carga alostática aos 44 anos em relação aqueles de mães com IMC normal, mesmo após ajuste para variáveis perinatais [homens $\beta = 0,31$ (IC95% 0,15; 0,48) e mulheres $\beta = 0,40$ (IC95% 0,22; 0,55)] (BARBOZA SOLÍS et al., 2016).

Dois estudos avaliaram a associação da idade materna com a carga alostática. Na coorte de Copenhagen, a idade materna foi inversamente associada à carga alostática no modelo que incluiu apenas fatores biomédicos [homens $\beta = -0,03$ (IC95% -0,062; -0,003) e mulheres $\beta = -0,04$ (IC95% -0,068; -0,013)]. A magnitude da associação reduziu após ajuste para variáveis sociais [homens $\beta = -0,01$ (IC95% -0,044; 0,023) e mulheres $\beta = -0,01$ (IC95% -0,043; 0,021)] (CHRISTENSEN et al., 2018a) o que sugere que a associação, inicialmente observada, era devido à confusão pela condição socioeconômica.

Na Coorte Britânica de 1958, observou-se relação inversa entre idade materna e carga alostática somente no sexo feminino, mesmo após ajuste para variáveis perinatais [$\beta = -0,29$ IC95% (-0,49; -0,10)]. No sexo masculino, apesar da associação ser na mesma direção, a magnitude da associação foi menor e não estatisticamente significativa [$\beta = -0,05$ (IC95% -0,23; 0,13)] (BARBOZA SOLÍS et al., 2016). Como os autores não testaram para interação, não é possível descartar que essa modificação tenha sido decorrente do acaso.

Peso ao nascer

Christensen e colaboradores, com dados do *Copenhagen Aging and Midlife Biobank*, observaram que o peso ao nascer em gramas estava negativamente associado com a carga alostática, entre 49 e 52 anos, apenas no sexo feminino [homens $\beta = -0,0004$ (IC95% -0,001; 0,0004) e mulheres $\beta = -0,001$ (IC95% -0,001; -0,0001 $p < 0,05$)], mas as estimativas foram ajustadas para possíveis mediadores como hospitalizações no 1º ano, duração da amamentação, mudança na situação conjugalmaterna no 1º ano de vida, viver com os pais no 1º ano e posição socioeconômica parental no 1º ano (CHRISTENSEN et al., 2018a), o que pode ter subestimado a magnitude das associações, além de ter introduzido um viés de colisão.

Na coorte *Birth to Twenty Plus (BT20+)* realizada em Soweto, África do Sul, o peso ao nascer, em quilogramas, não foi associado com a alta carga alostática aos 22 anos (MCGOWAN, 2019). No entanto, na *Coorte Britânica de 1958*, o peso ao nascer, em quartis, esteve negativamente associado com a carga alostática aos 44 anos, mesmo após ajuste para fatores perinatais como idade materna, IMC materno, tabagismo na gestação e posição socioeconômica parental. Crianças com peso ao nascer no 4º quartil (mais alto) apresentaram redução no escore de carga alostática de em média 0,34 pontos no sexo masculino (IC95% -0,52; -0,15) e 0,41 pontos no sexo feminino (IC95% -0,61; -0,22) (BARBOZA SOLÍS et al., 2016).

Crescimento no início da vida

Na coorte *Birth to Twenty Plus*, também foi avaliada a relação de medidas de crescimento precoce com a carga alostática em adultos jovens. O ganho de peso entre dois e cinco anos foi associado a maior chance de carga alostática elevada nos homens (OR=1,88 IC95% 1,19; 2,98) e essa relação não foi atenuada após trajetórias de IMC e estágio puberal, possíveis mediadores, serem incluídas no modelo (OR=1,84 IC95% 1,12; 3,03). Nas mulheres, nenhuma medida de crescimento precoce foi associada à carga alostática elevada aos 22 anos, embora trajetória de IMC com obesidade de início precoce e obesidade mórbida apresentasse maior chance de carga elevada (MCGOWAN, 2019).

Amamentação

Apenas um estudo, na coorte *Copenhagen Aging and Midlife Biobank*, avaliou a relação entre duração da amamentação, em meses, e carga alostática, entre 49 e 52 anos, e mostrou uma relação inversamente proporcional entre duração do aleitamento materno e carga alostática, no entanto, os intervalos de confiança incluíram a nulidade [homens $\beta = -0,02$ (IC95% -0,098; 0,059); mulheres $\beta = -0,04$ (IC95% -0,106; 0,036)]. Portanto, essa associação pode ter sido devido ao acaso (CHRISTENSEN et al., 2018a).

Estado nutricional e composição corporal ao longo da vida

Na Coorte Britânica de 1958, os indivíduos obesos aos 23 anos, em comparação com os eutróficos, apresentaram maior carga alostática aos 44 anos, com diferença média de 1,00 ponto para homens [$\beta = 1,00$ (IC95% 0,48; 1,52 $p < 0,001$)] e de 1,94 pontos para mulheres [$\beta = 1,94$ (IC95% 1,48; 2,40 $p < 0,001$)] (BARBOZA SOLÍS et al., 2016).

As trajetórias de IMC não saudáveis, obesidade de início precoce, obesidade mórbida e excesso de peso de início tardio foram associadas à carga alostática aumentada, na coorte *Birth to Twenty Plus*, apenas no sexo feminino aos 22 anos [homens $OR = 7,09$ (IC95% 0,44; 115,06) e mulheres $OR = 4,90$ (IC95% 1,23; 19,45)], no entanto, as estimativas não são precisas, devido ao pequeno número de participantes em alguns grupos de trajetórias de IMC e foram ajustadas para medidas de crescimento precoce, que estão diretamente ligadas às trajetórias de IMC ao longo da vida (MCGOWAN, 2019).

Estudo transversal, com crianças de 7 a 12 anos, em uma população multiétnica, no Alabama, observou que o IMC elevado e outras medidas de composição corporal como gordura corporal e circunferência da cintura estavam positivamente associadas aos escores de carga alostática (CEDILLO, 2019). Entretanto, estas associações podem ter sido subestimadas, pois as análises estão ajustadas para estágio puberal, que é uma consequência do estado nutricional precoce, bloqueando um caminho causal e reduzindo o efeito total. Outro estudo transversal, com crianças e adolescentes, na Itália, mostrou que a carga alostática estava positivamente associada com o IMC. Os participantes com carga alostática alta (quatro ou mais biomarcadores acima do ponto de corte clínico por idade e sexo) tinham IMC médio de 25,8 kg/m² (DP 3,88), enquanto naqueles com carga alostática baixa (menos de quatro biomarcadores alterados) o IMC médio foi 21,23 kg/m² (DP 11,88) (CALCATERRA et al., 2019).

Estudo realizado em três países, investigou como o risco biológico está associado à obesidade. Similarmente aos obesos, aqueles com circunferência de cintura elevada e IMC normal exibiam maior desgaste fisiológico do que aqueles com IMC e cintura normal. Para os autores existem diferenças interessantes entre os países, destacando o desgaste maior em Taiwan, em relação aos Estados Unidos e Inglaterra, o que seria explicado pelos anos vividos com obesidade nos Estados Unidos e Inglaterra. O escore de risco menor em idosos que viveram mais anos com obesidade pode refletir o melhor controle farmacológico, que pode conferir menor carga alostática, em comparação aos adultos de Taiwan, em que a obesidade pode ter iniciado mais recentemente (VASUNILASHORN; KIM; CRIMMINS, 2013). Por outro lado, isso pode ser devido ao viés de sobrevivência, uma vez que os indivíduos foram avaliados aos 66 anos e aqueles com piores escores de risco apresentam maior risco de mortalidade precoce, principalmente nos Estados Unidos e Inglaterra, onde a prevalência de obesidade é maior.

Estudo que investigou a associação entre obesidade e carga alostática, em indivíduos com mais de 50 anos, participantes do *English Longitudinal Study of Ageing*, observou que a obesidade estava associada a piora dos sistemas fisiológicos no seguimento de quatro anos ($\beta = 0,45$, IC 95% 0,37, 0,53) (DALY; SUTIN; ROBINSON, 2019).

Síntese da revisão: Aspectos nutricionais X Carga alostática

Apesar do conhecimento prévio de que o crescimento e a nutrição no início da vida estão associados à saúde na idade adulta, poucas pesquisas avaliaram a associação com a carga alostática.

O IMC materno foi positivamente associado à carga alostática em dois estudos (BARBOZA SOLÍS et al., 2016; CHRISTENSEN et al., 2018a). Três estudos que utilizaram diferentes abordagens, avaliaram a associação entre carga alostática e peso ao nascer. Estudo, com dados da Coorte Britânica de 1958, observou associação negativa entre peso ao nascer e carga alostática em ambos os sexos (BARBOZA SOLÍS et al., 2016). Por outro lado, outros dois estudos não observaram associação com o peso ao nascer (CHRISTENSEN et al., 2018a; MCGOWAN, 2019). Apenas um estudo avaliou e não observou associação com a amamentação (CHRISTENSEN et al., 2018a).

O único estudo de coorte, identificado nesta revisão, que avaliou o papel do crescimento precoce na carga alostática, acompanhou os indivíduos do nascimento até os 22 anos, e mostrou que o ganho de peso entre dois e cinco anos nos meninos e as trajetórias não

saudáveis de IMC na infância e na adolescência no sexo feminino estavam associados a maiores escores da carga alostática (MCGOWAN, 2019).

Ainda que os estudos indiquem a existência de associação das medidas antropométricas e de composição corporal com a carga alostática, eles não são conclusivos. Os estudos de coorte que avaliaram a associação com a nutrição precoce, foram realizados com populações de diferentes faixas etárias e a avaliação da carga alostática foi heterogênea, utilizando de sete a dezesseis biomarcadores. Os estudos transversais não permitiram o exame das trajetórias de desenvolvimento nas medidas antropométricas, tornando difícil determinar se a carga é causa ou consequência da obesidade. Além disso, alguns estudos identificados na revisão de literatura ajustaram para possíveis mediadores, tais como comportamentos em saúde e estágio puberal o que pode ter subestimado as associações, além de introduzir viés de colisão.

Mais estudos longitudinais seriam úteis para definir o impacto da desregulação biológica cumulativa na saúde, já que vários estressores podem afetar simultaneamente os escores de carga alostática, incluindo estilo de vida não saudável, inflamação crônica de baixo grau e desregulação hormonal (CALCATERRA et al., 2019).

Quadro 3. Estudos que avaliaram a relação de aspectos nutricionais (IMC materno, peso ao nascer, crescimento precoce, estado nutricional) e carga alostática em adultos.

Local/ Autor/Ano	População (n, idade)	Delineamento	Exposições/ Mediadores/ Confundidores	Desfecho	Principais resultados
África do Sul (MCGOWAN, 2019)	596 adultos Idade: 22 anos	Coorte <i>Birth to Twenty Plus (BT20+)</i>	Exposição: peso ao nascer e crescimento linear e ganho de peso entre 0-2 e 2-5 anos Mediadores: trajetórias de IMC (1- peso normal, 2- sobrepeso de início precoce; 3- sobrepeso de início precoce a obeso, 4- sobrepeso de início tardio) e desenvolvimento puberal Confundidores: idade gestacional, idade materna, educação materna, paridade, bens domésticos dos 0 aos 2 anos (<i>prox</i> y de PSE)	CA- 11 biomarcadores <u>Cardiovascular</u> PAS; PAD; FCR <u>Metabólico</u> IMC; RCQ; CT; HDL; TG; GJ <u>Inflamatório</u> PCR <u>Psicológico</u> Pontuação total GHQ-28 Análise: Quartil de risco CA elevada: percentil 75	Regressão Logística Modelo 1 (<i>ajuste para idade gestacional, educação materna, paridade, índice de bens domésticos</i>) Peso ao nascer (Kg): H (OR= 1,35 IC95% 0,57; 3,16) M (OR= 0,95 IC95% 0,43; 2,08) Crescimento linear (0-2 anos): H (OR= 0,90 IC95%0,60; 1,34) M (OR= 1,16 IC95% 0,82;1,64) Crescimento linear (2-5 anos): H (OR= 1,25 IC95% 0,82;1,89) M (OR= 1,40 IC95% 0,97; 2,02) Ganho de peso condicional (0-2 anos): H (OR= 1,11 IC95%0,78; 1,59) M (OR= 1,27 IC95% 0,91;1,78) Ganho de peso condicional (2-5 anos): H (OR= 1,88 IC95% 1,19;2,98) M (OR= 0,99 IC95% 0,72;1,37) Modelo 4 (<i>modelo1 +mediadores</i>) Peso ao nascer (Kg): H (OR= 1,39 IC95% 0,58; 3,34) M (OR= 0,93 IC95% 0,41; 2,10) Crescimento linear (0-2 anos): H (OR= 0,94 IC95% 0,62; 1,43) M (OR= 1,14 IC95% 0,78; 1,67) Crescimento linear (2-5 anos): H (OR= 1,13 IC95%0,73; 1,77) M (OR= 1,25 IC95% 0,84; 1,87) Ganho de peso condicional (0-2 anos): H (OR= 1,09 IC95% 0,75; 1,58) M (OR= 1,32 IC95% 0,92; 1,88) Ganho de peso condicional (2-5 anos): H (OR= 1,84 IC95% 1,12; 3,03) M (OR= 0,87 IC95% 0,62; 1,23) Trajetória de IMC 2 X1: H (OR= 2,54 IC95% 0,55; 11,83) M (OR= 2,41 IC95% 0,55; 10,64) Trajetória de IMC 3 X1: H (OR= 7,09 IC95% 0,44; 115,06) M (OR= 4,90 IC95% 1,23; 19,45) Trajetória de IMC 4 X1: H (não há medida) M (OR= 2,59 IC95% 0,97; 6,90)

Siglas e abreviaturas: CA- Carga alostática; IMC- Índice de massa corporal, PSE- Posição socioeconômico; PAS- Pressão arterial sistólica; PAD; Pressão arterial diastólica; FCR- Frequência cardíaca em repouso; RCQ- Razão cintura/quadril; CT- Colesterol total; HDL- Lipoproteína de alta densidade; TG- Triglicerídeos; GJ- Glicemia de jejum; PCR- Proteína C reativa; GHQ-28- General Health Questionnaire; OR- Odds Ratio; IC95%- Intervalo de confiança; Kg- quilograma; M- mulheres; H- homens

Continuação Quadro 3. Estudos que avaliaram a relação de aspectos nutricionais (IMC materno, peso ao nascer, crescimento precoce, estado nutricional) e carga alostática em adultos.

Local/ Autor/Ano	População (n, idade)	Delineamento	Exposições/ Mediadores/ Confundidores	Desfecho	Principais resultados
Birmingham, Alabama. (CEDILLO, 2019)	307 crianças Idade: 7-12 Média: 9,54 ($\pm 1,57$)	Transversal	Exposições: medidas antropométricas Composição corporal por DEXA, IMC e CC. Confundidores: raça/ etnia, sexo, idade, <u>estágio puberal (TANNER)</u> , PSE dos pais	CA- 7 biomarcadores <u>Cardiovascular</u> PAS; PAD <u>Metabólico</u> LDL; HDL; CT; TG; HOMA-IR <u>Inflamatório</u> Subamostra incluiu: PCR Análise: Quartil de risco Grupos: 0 biomarcadores “Sem carga”, 1-2 “carga baixa” e ≥ 3 “alta carga”.	Regressão múltipla Modelo (CA X medidas antropométricas- ajuste: sexo, estágio puberal, PSE, raça/etnia) IMC: $\beta = 0,438$ $p < 0,001$ Percentil de IMC: $\beta = 4,220$ $p < 0,001$ Massa total de gordura corporal: $\beta = 0,111$ $p < 0,001$ %GC: $\beta = 2,072$ $p < 0,001$ Circunferência da cintura: $\beta = 0,028$ $p < 0,001$
Itália (CALCATERRA et al., 2019)	164 crianças e adolescentes (brancos) Idade: 11,89 ($\pm 3,89$)	Transversal	Exposição: excesso de peso (normal IMC < 75 percentil, sobrepeso IMC 75–95 percentil e obeso IMC >95 percentil)	CA- 16 biomarcadores <u>Cardiovascular</u> PAS; PAD <u>Metabólico</u> CC; RCQ; glicose; CT; HDL; TG; HOMA-IR <u>Endócrino</u> AST; ALT; GGT; homocisteína, cortisol; IL-6; calprotectina. Análise: ponto de corte clínico por idade e sexo Dicotomizado: CA <4 baixo risco e CA elevada ≥ 4 .	Teste t (média e desvio-padrão) Carga alostática baixa x alta Peso: ($\mu = 45,22$ dp 17,02) X ($\mu = 59,92$ dp 17,65) $p < 0,001$ IMC: ($\mu = 21,23$ dp 11,88) X ($\mu = 25,8$ dp 3,88) $p < 0,001$ CC: ($\mu = 72,47$ dp 10,78) X ($\mu = 84,98$ dp 9,71) $p < 0,001$ Razão cintura/ estatura: ($\mu = 0,34$ dp 0,04) X ($\mu = 0,55$ dp 0,52) $p < 0,001$

Siglas e abreviaturas: CA- Carga alostática; IMC- Índice de massa corporal; DEXA-Dual Energy X-ray Absorptiometry; CC- circunferência da cintura; PSE- Posição socioeconômico; PAS- Pressão arterial sistólica; PAD; Pressão arterial diastólica; RCQ- Razão cintura/quadril; CT- Colesterol total; HDL- Lipoproteína de alta densidade; LDL- lipoproteína de baixa densidade; TG- Triglicerídeos; GJ- Glicemia de jejum; HOMA-IR- modelo de avaliação da homeostase da insulina; PCR- Proteína C reativa; AST- aspartato aminotransferase; ALT- Alanina aminotransferase; GGT- gamaglutamiltransferase; IL-6- interleucina 6; β - beta; μ - média; dp- desvio padrão; IC95%- Intervalo de confiança; M- mulheres; H- homens

Sublinhado: possíveis mediadores utilizados para ajustes

Continuação Quadro 3. Estudos que avaliaram a relação de aspectos nutricionais (IMC materno, peso ao nascer, crescimento precoce, estado nutricional) e carga alostática em adultos.

Local/ Autor/Ano	População (n, idade)	Delineamento	Exposições/ Mediadores/ Confundidores	Desfecho	Principais resultados
Copenhagen (CHRISTENSEN et al., 2018a)	1648 adultos Idade:49-52 Média: 49,9	Coorte <i>Copenhagen Aging and Midlife Biobank (CAMB)</i>	Exposição: fatores biomédicos (<i>tabagismo materno, idade gestacional, complicações no nascimento, internação hospitalar no 1º ano, peso ao nascer (g), duração da amamentação (meses), idade materna no nascimento</i>) e fatores sociais (<i>atitude em relação a gravidez- indesejada, estado civil da mãe- solteira; mudança no estado civil- no 1º ano, não mora com os pais no 1º ano, PSE dos pais no 1º ano</i>) do início da vida Confundidores: idade e horário da coleta de sangue (jejum/não jejum) + <u>fatores biomédicos e sociais</u> citados acima	CA- 14 biomarcadores <u>Cardiovascular</u> PAS; PAD <u>Metabólico</u> IMC; RCQ; CT; HDL; LDL; TG; Glicose; HbA1c; %GC <u>Inflamatório</u> PCR-hs; IL-6; TNF- α Análise: Quartil de risco. Específicos por sexo.	Regressão linear Modelo 1 – (Fatores biomédicos+ confundidores) Peso ao nascer: H (β = -0,0004 IC95% -0,001; 0,0004 p<0,10) M (β = -0,001 IC95% -0,001; -0,0001 p<0,05) IMC materno: H (β = 0,21 IC95% 0,135; 0,285 p<0,001) M (β = 0,10 IC95% 0,030; 0,168 p<0,01) Duração da amamentação: H (β = -0,02 IC95% -0,098; 0,059) M (β = -0,04 IC95% -0,106; 0,036) Idade materna no nascimento: H (β =-0,03 IC95% -0,062; -0,003 p<0,05) M (β = -0,04 IC95% -0,068; -0,013 p<0,01) Modelo 2- (Fatores sociais+ confundidores) PSE dos pais no 1º ano: H (β = -0,25 IC95% -0,371; -0,133 p<0,001) M (β =-0,28 IC95% -0,379; -0,171 p<0,001) Modelo 3- (Modelo 1 + Modelo 2) Peso ao nascer: H (β = -0,0003 IC95% -0,001; 0,0001) M (β = -0,001 IC95% -0,001; -0,00004 p<0,05) IMC materno: H (β = 0,19 IC95% 0,113; 0,268 p<0,001) M (β = 0,08 IC95% 0,014; 0,152 p<0,05) Duração da amamentação: H (β = -0,01 IC95% -0,091; 0,068) M (β = -0,01 IC95% -0,078; 0,061) Idade materna no nascimento: H (β =-0,01 IC95% -0,044; 0,023) M (β = -0,01 IC95% -0,043; 0,021) PSE dos pais no 1º ano: H (β = -0,20 IC95% -0,320; -0,070 p<0,01) M (β = -0,23 IC95% -0,335; -0,115 p<0,001)

Siglas e abreviaturas: CA- Carga alostática; IMC- Índice de massa corporal; PSE- Posição socioeconômico; PAS- Pressão arterial sistólica; PAD- Pressão arterial diastólica; RCQ- Razão cintura/quadril; CT- Colesterol total; HDL- Lipoproteína de alta densidade; LDL- lipoproteína de baixa densidade; TG- Triglicerídeos; HbA1C- hemoglobina glicada; % GC- percentual de gordura corporal; PCRhs- Proteína C reativa ultrasensível; IL-6- interleucina 6; TNF- α - fator de necrose tumoral alfa; β - beta; IC95%- Intervalo de confiança; M- mulheres; H- homens

Sublinhado: possíveis mediadores utilizados para ajuste

Continuação Quadro 3. Estudos que avaliaram a relação de aspectos nutricionais (IMC materno, peso ao nascer, crescimento precoce, estado nutricional) e carga alostática em adultos.

Local/ Autor/Ano	População (n, idade)	Delineamento	Exposições/ Mediadores/ Confundidores	Desfecho	Principais resultados
Grã-Bretanha (BARBOZA SOLÍS et al., 2016)	7573 adultos Idade: 44 anos	Coorte <i>1958 British birth cohort</i>	Exposição: PSE parental- com a informação da ocupação paterna (OP) e educação materna (EM) Confundidores: peso ao nascer, tabagismo materno na gestação, IMC da mãe, idade da mãe no nascimento. Mediadores: educação, psicossocial, privação material/financeira aos 7, 11 e 16 anos e renda aos 23 anos, comportamentos em saúde aos 23 anos- (AF, consumo de álcool, tabagismo e IMC)	CA- 14 biomarcadores <u>Cardiovascular</u> PAS; PAD; FCR. <u>Metabólico</u> HDL; LDL; TG; HbA1c <u>Neuroendócrino</u> Cortisol salivar t1 Cortisol salivar t1-t2 <u>Imune/inflamatório</u> IGF-1; PCR; fibrinogênio; IgE <u>Respiratório</u> Pico de fluxo expiratório Análise: Quartil de risco específicos por sexo	Regressão linear Modelo 1 (<i>posição socioeconômica parental e fatores perinatais</i>) Peso ao nascer (Q4 alto X Q1 baixo): H ($\beta = -0,34$ IC95% -0,52; -0,15 $p < 0,001$); M ($\beta = -0,41$ IC95% -0,61; -0,22 $p < 0,001$) IMC materno (sobrepeso X normal): H ($\beta = 0,31$ IC95% 0,15; 0,48 $p < 0,001$); M ($\beta = 0,40$ IC95% 0,22; 0,58 $p < 0,001$) Educação materna (menor x maior): H ($\beta = 0,16$ IC95% 0,01; 0,31 $p = 0,037$); M ($\beta = 0,39$ IC95% 0,22; 0,55 $p < 0,001$) Ocupação paterna (braçal x profissional): H ($\beta = 0,56$ IC95% 0,35; 0,77 $p < 0,001$); M ($\beta = 0,63$ IC95% 0,40; 0,87 $p < 0,001$) Modelo completo (<i>modelo 1 + variáveis dos 7, 11, 16 e 23 anos</i>) Peso ao nascer (em quartil- Q4 alto X Q1 baixo): H ($\beta = -0,33$ IC95% -0,51; -0,15 $p < 0,001$); M ($\beta = -0,37$ IC95% -0,56; -0,18 $p < 0,001$) IMC materno (sobrepeso X normal): H ($\beta = 0,22$ IC95% 0,06; 0,38 $p = 0,008$); M ($\beta = 0,29$ IC95% 0,11; 0,46 $p = 0,001$) Educação materna (menor x maior): H ($\beta = 0,07$ IC95% -0,08; 0,23) M ($\beta = 0,24$ IC95% 0,08; 0,41 $p = 0,004$) Ocupação paterna (braçal x profissional): H ($\beta = 0,32$ IC95% 0,09; 0,54 $p = 0,005$); M ($\beta = 0,30$ IC95% 0,06; 0,53 $p = 0,016$) Comportamentos em saúde aos 23 anos (alto risco X baixo risco): H ($\beta = 0,54$ IC95% 0,35; 0,73 $p < 0,001$); M ($\beta = 0,31$ IC95% 0,10; 0,52 $p = 0,004$) IMC aos 23 anos (obeso X normal): H ($\beta = 1,00$ IC95% 0,48; 1,52 $p < 0,001$); M ($\beta = 1,94$ IC95% 1,48; 2,40 $p < 0,001$) Nível educacional aos 23 anos (não qualificado x alto nível): H ($\beta = 0,31$ IC95% 0,12; 0,51 $p = 0,002$); M ($\beta = 0,36$ IC95% 0,13; 0,59 $p = 0,002$) Renda aos 23 anos (quartil- Q4(alta) X Q1(baixa): H ($\beta = -0,25$ IC95% -0,45; -0,06 $p = 0,011$); M ($\beta = -0,07$ IC95% -0,29; 0,14)

Siglas e abreviaturas: CA- Carga alostática; AF- atividade física; IMC- Índice de massa corporal; PSE- Posição socioeconômica; PAS- Pressão arterial sistólica; PAD; Pressão arterial diastólica; FCR- frequência cardíaca em repouso; HDL- Lipoproteína de alta densidade; LDL- lipoproteína de baixa densidade; TG- Triglicerídeos; HbA1C- hemoglobina glicada; PCR- Proteína C reativa; IGF-1- fator de crescimento semelhante a insulina; IgE- imunoglobulina E; β - beta; IC95%- Intervalo de confiança; M- mulheres; H- homens; Q- quartil

Continuação Quadro 3. Estudos que avaliaram a relação de aspectos nutricionais (IMC materno, peso ao nascer, crescimento precoce, estado nutricional) e carga alostática em adultos.

Local/ Autor/Ano	População (n, idade)	Delineamento	Exposições/ Mediadores/ Confundidores	Desfecho	Principais resultados
Estados Unidos; Inglaterra e Taiwan (VASUNILASHORN; KIM; CRIMMINS, 2013)	EUA (N = 1513); Inglaterra (N = 7384); Taiwan (N = 1020). Idade: ≥54 Média: 66	Transversal <i>NHANES, 2003–2006; ELSA, 2004–2005; SEBAS 2000</i>	Exposições: Obesidade medida por IMC e CC Medida composta de adiposidade em cinco grupos combinando IMC e CC. Confundidores: idade, uso de anti-hipertensivos, tabagismo atual e exercício nos últimos 30 dias.	CA- 9 biomarcadores <u>Cardiovascular</u> PAS; PAD <u>Metabólico</u> CT; LDL; TG; HDL; GJ; HbA1c <u>Inflamatório</u> PCR – Disponível em NHANES e ELSA IL-6 – Disponível em SEBAS Análise: pontos de corte clínicos	Regressão logística Modelo 1 (idade, medidas de IMC e CC) IMC normal + CC normal: categoria de referência IMC normal + CC alta: H (coef. EUA = 0,73 p<0,05; Inglaterra= 0,51 p<0,05; Taiwan= 0,85 p<0,05) M (coef. EUA = 0,39; Inglaterra= 0,35 p<0,05; Taiwan= 0,84 p<0,05) Obeso: H (coef. EUA = 0,53 p<0,05; Inglaterra= 0,78 p<0,05; Taiwan= 0,98 p<0,05) M (coef. EUA = 0,59 p<0,05; Inglaterra= 0,67 p<0,05; Taiwan= 0,69 p<0,05) Muito obeso: H (coef. EUA = 0,88 p<0,05; Inglaterra= 1,14 p<0,05; Taiwan= não há estimativa) M (coef. EUA = 1,28 p<0,05; Inglaterra= 1,19 p<0,05; Taiwan= não há estimativa) Modelo 2 (Modelo 1 + tabagismo, atividade física, anti-hipertensivos) IMC normal + CC normal: categoria de referência IMC normal + CC alta: H (coef. EUA = 0,69 p<0,05; Inglaterra= 0,50 p<0,05; Taiwan= 0,78 p<0,05) M (coef. EUA = 0,33; Inglaterra= 0,34 p<0,05; Taiwan= 0,75 p<0,05) Obeso: H (coef. EUA = 0,51 p<0,05; Inglaterra= 0,78 p<0,05; Taiwan= 0,96 p<0,05) M (coef. EUA = 0,57 p<0,05; Inglaterra= 0,65 p<0,05; Taiwan= 0,47) Muito obeso: H (coef. EUA = 0,67 p<0,05; Inglaterra= 1,14 p<0,05; Taiwan= não há estimativa) M (coef. EUA = 1,13 p<0,05; Inglaterra= 1,16 p<0,05; Taiwan= não há estimativa)

Siglas e abreviaturas: CA- Carga alostática; IMC- Índice de massa corporal, CC- circunferencia da cintura; PAS- Pressão arterial sistólica; PAD- Pressão arterial diastólica; CT- Colesterol total; HDL- Lipoproteína de alta densidade; LDL- lipoproteína de baixa densidade; TG- Triglicerídeos; GJ- Glicemia de jejum; HbA1c – hemoglobina glicada; PCR- Proteína C reativa; IL-6- interleucina 6; β- beta; coef.- coeficiente; IC95%- Intervalo de confiança; M- mulheres; H- homens.

Continuação Quadro 3. Estudos que avaliaram a relação de aspectos nutricionais (IMC materno, peso ao nascer, crescimento precoce, estado nutricional) e carga alostática em adultos.

Local/ Autor/Ano	População (n, idade)	Delineamento	Exposições/ Mediadores/ Confundidores	Desfecho	Principais resultados
Inglaterra (DALY; SUTIN; ROBINSON, 2019)	3609 adultos e idosos Idade: ≥ 50 anos	Coorte <i>English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)</i>	Exposição: obesidade IMC >30 kg/m ² Mediador: Discriminação percebida sobre o peso Confusores: idade, sexo, etnia, qualificação de nível superior e riqueza geral da família, medicação, condições de saúde na linha de base e sintomas depressivos.	CA- 10 Biomarcadores <u>Cardiovascular:</u> PAS; PAD; FCR <u>Imunológico:</u> PCR ; WBC <u>Metabólico:</u> CT; HDL; TG; Glicose; Hb1Ac Análise: escore-z	Regressão Modelo inicial (obesidade) Obesidade: ($\beta = 0,45$ IC95% 0,37; 0,53 p $<0,001$).

Siglas e abreviaturas: CA- Carga alostática; IMC- Índice de massa corporal; PAS- Pressão arterial sistólica; PAD; Pressão arterial diastólica; FCR- Frequência cardíaca em repouso; CT- Colesterol total; HDL- Lipoproteína de alta densidade; TG- Triglicerídeos; HbA1C- hemoglobina glicada; WBC- White blood cells; PCR- Proteína C reativa; β - beta; IC95%- Intervalo de confiança.

Posição socioeconômica no primeiro ano de vida

Vários estudos avaliaram a relação entre situação socioeconômica e carga alostática, observando associações para a exposição em diferentes estágios do ciclo de vida. A pobreza na infância está ligada a distúrbios físicos e psicológicos a curto e longo prazo (EVANS; KIM, 2012). No *Longitudinal study of rural poverty and child development*, nos Estados Unidos, a proporção de infância passada na pobreza estava positivamente associada à carga alostática elevada aos 17 anos ($\beta = 0,482$, $SE = 0,223$, $p < 0,03$) (EVANS; KIM, 2012).

Na *Copenhagen Perinatal Cohort*, a posição socioeconômica dos pais no primeiro ano de vida foi inversamente associada à carga alostática entre 20 e 34 anos ($\beta = -0,238$, $p < 0,001$). Potenciais mediadores foram testados, mas apenas a performance em testes de inteligência e a escolaridade apresentaram efeito indireto significativo ($\beta = -0,151$, $p < 0,001$), explicando 17% da variação da carga alostática (CHRISTENSEN et al., 2018b). Na coorte *Copenhagen Aging and Midlife Biobank*, também foi observado que a posição socioeconômica dos pais no primeiro ano de vida estava inversamente associada com a carga alostática entre 49 e 52 anos (CHRISTENSEN et al., 2018a). Na *Coorte Britânica de 1958*, a menor escolaridade materna e a ocupação do pai em trabalho braçal estavam associados com a maior carga alostática aos 44 anos (BARBOZA SOLÍS et al., 2016).

A ocupação do chefe da família e outros aspectos relacionados à classe social dos pais podem representar fatores materiais e psicossociais importantes para a saúde, além de influenciar nas oportunidades (emprego, educação), exposições (condições da vizinhança) e habilidades de enfrentamento (QI, autoestima) que são fatores que desempenham um papel importante em desfechos na vida adulta (ROBERTSON; POPHAM; BENZEVALL, 2014).

Posição socioeconômica ao longo da vida

Na coorte *West of Scotland Twenty-07 Study*, a baixa posição socioeconômica ao longo da vida estava associada com a maior carga alostática entre 35 e 55 anos (ROBERTSON et al., 2015). No *Biomarker Substudy do Study of Midlife in the US (MIDUS)*, a carga alostática foi maior em indivíduos que experimentaram maior adversidade entre a infância e a idade adulta, apoiando a hipótese de risco cumulativo (GRUENEWALD et al., 2012). Essas associações foram atenuadas após ajuste por fatores materiais, psicológicos e comportamentais, sugerindo que estes podem ser caminhos que explicam como a menor posição socioeconômica relaciona-

se com pior funcionamento biológico (GRUENEWALD et al., 2012; ROBERTSON et al., 2015). Na *Northern Swedish Cohort*, as adversidades sociais ao longo da vida foram relacionadas à carga alostática em mulheres ($\beta = 0,18$ $p=0,001$) e homens ($\beta = 0,12$ $p=0,022$) aos 43 anos. Além disso, as adversidades sociais na adolescência nas mulheres ($\beta = 0,13$ $p=0,010$) e na idade adulta jovem nos homens ($\beta = 0,12$ $p= 0,017$) estavam relacionadas ao maior desgaste, independente da desvantagem socioeconômica acumulada e da exposição posterior às adversidades na idade adulta (GUSTAFSSON et al., 2012). Outro estudo, utilizando os mesmos dados, mostrou que embora associações semelhantes entre status socioeconômico e carga alostática tenham sido observados, em ambos os sexos, nas análises bivariadas, nos homens a magnitude dessa associação diminuiu após ajuste para comportamentos em saúde (tabagismo, uso de rapé, alto consumo de álcool e inatividade física), enquanto nas mulheres a associação com o nível socioeconômico, permaneceu mesmo após ajuste para comportamentos em saúde. O acúmulo do baixo nível socioeconômico correlacionou-se com a deposição de gordura corporal, metabolismo lipídico e da glicose, mas não com inflamação ou regulação neuroendócrina. Nas mulheres, as associações foram particularmente fortes para gordura corporal e metabolismo delipídios, enquanto nos homens o metabolismo da glicose e gordura corporal foram relacionados à acumulação da desvantagem socioeconômica (GUSTAFSSON; JANLERT; WESTERLUND, 2011). No entanto, os comportamentos em saúde foram considerados como fatores de confusão, mas são mediadores dessa relação e o controle para estas variáveis bloqueou um caminho causal, atenuando o efeito total.

Estudo Britânico que avaliou o papel dos comportamentos em saúde de adultos, índice de massa corporal e status socioeconômico como mediadores da relação entre experiências adversas na infância e carga alostática aos 44 anos, mostrou que para os homens, comportamentos em saúde, nível de educação e riqueza capturaram 59% do efeito total. Para as mulheres, tabagismo, IMC, nível de escolaridade e riqueza capturaram 76% da associação (BARBOZA et al., 2015). Na mesma população, outro estudo investigou os mediadores da relação entre dois componentes da posição socioeconômica parental e carga alostática aos 44 anos. Entre os homens a relação entre escolaridade materna e carga alostática foi mediada em 6% pela habilidade educacional aos 7 anos, 31% pela educação aos 23 anos, 13% pelo IMC aos 23 anos e 9% pela privação financeira dos 7 aos 16 anos, 45% do efeito total não foi explicado por esses mediadores. Enquanto nas mulheres, educação aos 23 anos capturou 15% da associação, privação financeira dos 7 aos 16 anos 7% e 63% do efeito total não foi explicado (BARBOZA SOLÍS et al., 2016).

Robertson e colaboradores, no *West of Scotland Twenty-07 Study*, relataram que a maior

posição socioeconômica no curso da vida estava associada ao melhor funcionamento fisiológico em indivíduos com menos de 75 anos. A comparação de diferentes modelos teóricos da posição socioeconômica no ciclo de vida revelou que o acúmulo de períodos em desvantagem econômica ao longo da vida, explicou melhor os resultados entre 35 e 55 anos, mas não houve associação aos 75 anos (ROBERTSON; POPHAM; BENZEVAL, 2014). Em duas das três coortes, a posição socioeconômica acumulada mais alta foi associada a menores escores de carga alostática, mas essa associação não foi observada nos nascidos nos anos 30. As perdas foram maiores na coorte dos anos 30, reduzindo o tamanho da amostra e o poder estatístico, e a mortalidade foi maior nos indivíduos com maior desvantagem social (ROBERTSON; POPHAM; BENZEVAL, 2014).

No *Irish Longitudinal Study (TILDA)*, observou-se que os participantes que tiveram mobilidade social ascendente não foram diferentes daqueles que permaneceram na alta posição social em relação à carga, enquanto aqueles com mobilidade descendente e estabilidade na menor posição socioeconômica na vida apresentaram maior carga alostática aos 50 anos (MCCRORY et al., 2019).

O desenvolvimento socioeconômico pode ser mediador e moderador da influência de experiências estressantes precoces na saúde de adultos jovens. O *Study of Adolescent to Adult Health*, nos Estados Unidos, indicou que experiências estressantes na vida influenciam negativamente tanto o desenvolvimento econômico quanto a carga alostática de adultos jovens. A orientação ou perspectiva para o futuro, a escolaridade e a renda no final da adolescência e início da idade adulta estavam negativamente relacionadas à carga alostática de adultos jovens ($\beta = -0,09$; $-0,03$ e $-0,04$, respectivamente), mesmo após ajuste para variáveis demográficas (WICKRAMA et al., 2016).

Em estudo com idosos no Reino Unido, *Lothian Birth Cohort 1936*, a carga alostática foi maior naqueles com menor performance em testes de inteligência na infância. Para uma redução de um desvio padrão no quociente de inteligência (QI) a carga alostática aumentou 0,10 pontos (IC95% 0,07; 0,14). A classe social mais baixa do pai foi associada a maior carga alostática. Quando estes dois fatores foram inseridos em um mesmo modelo, a relação do QI com a carga permaneceu significativa, mas a classe social não. Neste estudo, 29% do efeito total do QI na infância na carga alostática foi mediado pela escolaridade (GALE et al., 2016). No entanto, o QI do indivíduo pode ser influenciado pela classe social dos pais, assim no modelo incluindo QI e classe social, o efeito total da classe social foi atenuado, pois um de seus caminhos causais foi bloqueado.

Trabalho realizado com dados do *National Survey of Midlife Development in the United*

States, mostrou que para cada experiência adversa na infância, a carga alostática aumentou em média 0,093 pontos, e a escolaridade de adultos explicou cerca de 40% da relação entre adversidade socioeconômica e carga alostática cumulativa. Essa associação foi mais pronunciada para os sistemas de estresse secundário, incluindo inflamação, função cardiovascular e metabolismo lipídico (FRIEDMAN et al., 2015).

Além dos fatores individuais, o local onde se vive está associado de forma independente à carga alostática (RIBEIRO et al., 2019). Ribeiro e colaboradores avaliaram a influência da situação econômica do bairro em que se vive, na Suíça, Portugal e Reino Unido. Os participantes que viviam no quintil mais pobre (Q5) tinham carga alostática 1,13 (IC95% 1,09; 1,16) vezes maior do que aqueles que viviam no quintil com melhor nível socioeconômico (Q1). A associação foi parcialmente modificada pela posição socioeconômica do indivíduo, de modo que o risco relativo foi maior nos mais pobres (RR= 1,16 IC95% 1,11; 1,22) do que naqueles com alta posição socioeconômica (RR=1,07 IC95% 1,01; 1,13), $p=0,02$ para interação (RIBEIRO et al., 2019). Estudo Suíço mostrou a existência de associação entre desvantagem cumulativa da vizinhança entre 16 e 43 anos e carga alostática elevada aos 43 anos, após ajuste para as condições de vida. Ao estratificar por sexo, essa associação foi significativa apenas nos homens (GUSTAFSSON et al., 2014). Outro estudo, realizado nos EUA, mostrou que adultos que cresceram em domicílios pobres apresentaram maior carga alostática. A carga alostática aumenta com a idade, mas os achados sugerem que aumenta mais se o indivíduo nasceu em domicílio de baixa renda (EVANS, 2016).

O contexto macroeconômico também parece desempenhar papel importante na saúde dos jovens. Estudo realizado com afro-americanos, na grande recessão econômica na Geórgia, mostrou que quanto mais tempo os adolescentes passavam por dificuldades econômicas, maior era o escore de envelhecimento epigenético, carga alostática e pior o autorrelato de saúde. Além disso, os adolescentes que experimentaram declínio econômico no período de recessão, tinham níveis mais altos de carga alostática do que aqueles que permaneceram com baixa dificuldade (CHEN et al., 2016).

Síntese da revisão: Aspectos socioeconômicos X Carga alostática

Diversos estudos avaliaram a associação entre condição socioeconômica em diferentes estágios da vida e carga alostática. No entanto, a maior parte dos estudos foram realizados em países de alta renda. Em síntese, os estudos mostraram que a pior situação socioeconômica em diferentes etapas do ciclo da vida está associada com a carga alostática elevada. Apontando para

o risco cumulativo da exposição à adversidade econômica, com destaque para infância (EVANS, 2016; GUSTAFSSON; JANLERT; WESTERLUND, 2011; MERKIN et al., 2014), e o papel da mobilidade social, educação (CHEN et al., 2016; CHRISTENSEN et al., 2018b; GALE et al., 2016; MCCRORY et al., 2019; WICKRAMA et al., 2016) e comportamentos em saúde (GRUENEWALD et al., 2012; ROBERTSON et al., 2015; TOMASDOTTIR et al., 2015) que podem atenuar a relação com a carga alostática na vida adulta.

Alguns estudos apresentaram limitações metodológicas, como controle para possíveis mediadores. Outros estudos apresentaram dados de baixa qualidade sobre o nível socioeconômico utilizando *proxys*. Além da possibilidade de confusão residual, visto que alguns autores utilizaram apenas idade e sexo como variáveis de ajuste.

Os achados de estudos Britânicos, que fizeram análises de mediação, indicam que o estresse psicossocial precoce parece ter um impacto indireto duradouro no desgaste fisiológico por comportamentos em saúde, IMC e fatores socioeconômicos na idade adulta (BARBOZA et al., 2015; BARBOZA SOLÍS et al., 2016). Entretanto, essas análises replicadas em um país como o Brasil, com diferente estrutura de confundimento, pode contribuir para o entendimento dos caminhos de mediação entre pobreza e carga alostática.

Quadro 4. Estudos que avaliaram a relação de aspectos socioeconômicos (posição socioeconômica parental, renda, escolaridade, mobilidade social) e carga alostática em adultos.

Local/ Autor/Ano	População (n, idade)	Delineamento	Exposições/ Mediadores/ Confundidores	Desfecho	Principais resultados
Estados Unidos (GALLO et al., 2019)	1343 crianças e adolescentes Idade: 8 - 16	Coorte <i>Study of Latino Youth</i>	Exposição: adversidade socioeconômica Mediadores: recursos sociais (bom funcionamento da família; alta proximidade dos pais; alto suporte de pares; e parentalidade autorizada) Confundidores: idade, sexo, nacionalidade, origem hispânica / latina, e número de jovens da família no SOL Youth	CA- 12 Biomarcadores Metabólicos IMC, CC, GJ, HbA1c, HDL, LDL e TG Cardiovascular PAS, PAD e frequência do pulso Inflamatória PCR-us, e-selectin, PAI-1 Análise: quartil de risco	Regressão linear multivariada Modelo (<i>exposição + mediadores + confundidores</i>) Adversidade socioeconômica: $\beta = 0,060$ IC95% 0,004; 0,116 $p < 0,05$ Recursos sociais: $\beta = -0,040$ IC95% -0,108; 0,025
Irlanda (MCCRORY et al., 2019)	490 adultos Idade: 50	Coorte <i>Irish Longitudinal Study (TILDA)</i>	Exposição: Posição socioeconômica na infância e na vida adulta; mobilidade social ao longo da vida Confundidores: sexo, faixa etária Outro desfecho: aceleração da idade epigenética	CA-14 biomarcadores Imunológico PCR, IL1ra, IL-6, IL-8 Cardiovascular PAS, PAD, FCR Metabólico HDL, CT, RCQ, IMC, HbA1c Renal Creatinina, Cistatina C Análise: quartil específico por sexo e risco para uso de medicamentos	Regressão linear Modelo (<i>posição socioeconômica x carga alostática padronizada</i>) Classe social na infância (melhor x pior): $\beta = 0,09$ IC95% -0,09; 0,26 Classe social na idade adulta (melhor x pior): $\beta = 0,33$ IC95% 0,15; 0,50 $p < 0,001$ Trajetória de classe social (estável baixo x estável alta): $\beta = 0,38$ IC95% 0,14; 0,61 $p < 0,01$ Nível educacional (primário X terciário): $\beta = 0,34$ IC95% 0,12; 0,56 $p < 0,01$ Renda (menor x maior): $\beta = 0,37$ IC95% 0,16; 0,58 $p < 0,001$

Siglas e abreviaturas: CA- Carga alostática; IMC- Índice de massa corporal; PAS- Pressão arterial sistólica; PAD; Pressão arterial diastólica; FCR- Frequência cardíaca em repouso; RCQ- Razão cintura/quadril; CT- Colesterol total; HDL- Lipoproteína de alta densidade; LDL- lipoproteína de baixa densidade; CC- circunferência da cintura; TG- Triglicerídeos; GJ- Glicemia de jejum; HbA1C- hemoglobina glicada; PCRhs- Proteína C reativa ultrassensível; PCR- Proteína C reativa; PAI-1- inibidor do ativador plasminogênico tipo 1; IL1ra- antagonista dos receptores de interleucina 1 ; IL-6 – interleucina 6; IL-8 – interleucina 8; IC95%- Intervalo de confiança; β - beta

Continuação Quadro 4. Estudos que avaliaram a relação de aspectos socioeconômicos (posição socioeconômica parental, renda, escolaridade, mobilidade social) e carga alostática em adultos.

Local/ Autor/Ano	População (n, idade)	Delineamento	Exposições/ Mediadores/ Confundidores	Desfecho	Principais resultados
Suíça, Portugal, Reino Unido (RIBEIRO et al., 2019)	16364 adultos Idade: Média: 57,8 (10,5) CoLaus; 52,9 (15,5) EPIPorto; 50,3 (6,1) Whitehall	Coorte Consórcio <i>LIFEPATH</i>	Exposição: NSE individual e NSE do bairro NSE individual- educação foi usada como indicador. NSE do bairro – em quintil. Confundidores: idade, sexo, estado civil (casado ou em coabitação e morar sozinho),	CA-10 biomarcadores (Seeman, modificado por Castagné) <u>Cardiovascular</u> PAS; PAD <u>Metabólico</u> IMC; CT; HDL; LDL; TG; Glicemia; CC <u>Inflamatório</u> PCR Análise: Quartil	Regressão de Poisson Modelo 1 (nível do bairro em quintil- Q5 menor NSE, Q1 maior NSE) Três coortes: Q2(RR= 1,07 IC95% 1,03; 1,10); Q5 (RR=1,15 IC95% 1,11; 1,18) CoLaus: Q2(RR= 1,09 IC95% 1,04;1,15); Q5 (RR=1,17 IC95% 1,11; 1,23) Whitehall II: Q2(RR= 1,06 IC95% 1,02; 1,11); Q5 (RR=1,14 IC95% 1,09;1,19) EPIPorto: Q2(RR= 1,02 IC95% 0,94;1,11); Q5 (RR=1,16 IC95% 1,07;1,25) Modelo 2 (modelo 1 + NSE individual) Três coortes: Q2(RR= 1,06 IC95% 1,03; 1,09); Q5 (RR=1,13 IC95% 1,09; 1,16)
Inglaterra (VAN DEURZEN; VANHOUTTE, 2019)	3709 adultos brancos Idade: > 50 anos em 2004	Coorte <i>English Longitudinal Study of Ageing (ELSA)</i>	Exposição: PSE dos entrevistados durante a infância Calculada uma variável que mede o acúmulo de risco que variou de 0 a 6 Confundidores: sexo, idade	CA-9 biomarcadores <u>Cardiovascular</u> PAS; PAD <u>Metabólico</u> TG; HDL; CT; HbA1c; CC <u>Inflamatório</u> PCR; fibrinogênio Análise: Quartil Uso de medicamentos= risco	Modelo bruto: Média da CA entre os indivíduos no início do período de observação: 2,42 (0,03) Taxa de variação ao longo de 4 anos: 0,81 (0,03) (bruta) Modelo ajustado (sexo, coorte de nascimentos e risco acumulado) CA média = 1,61(0,9) e variação de 0,52 (0,6)
Copenhaga (CHRISTENSEN et al., 2018b)	361 adultos Idade: 20-34 anos	Coorte <i>Copenhagen Perinatal Cohort</i>	Exposição: PSE parental no 1º ano (ocupação do provedor, tipo de renda, educação do chefe de família e qualidade de alojamento) Mediadores: personalidade; Inteligência; anos de educação; satisfação nas relações sociais Confundidores: sexo e idade	CA-14 biomarcadores <u>Cardiovascular</u> PAS; PAD <u>Metabólico</u> LDL; HDL; CT; TG; glicose; HbA1c; RCQ; IMC; %GC; <u>Inflamatório</u> hsPCR; IL-6; TNF- α Análise: Quartil	Mediação Modelo1 (PSE parental, personalidade) Efeito direto: (β = -0,237 IC95% -0,339; -0,136 p<0,001) Efeito indireto: (β = -0,002 IC95% -0,023; 0,019 p=0,89) Modelo 2 (PSE parental + relações sociais) Efeito direto: (β = -0,233 IC95% -0,333; -0,132 p<0,001) Efeito indireto: (β = -0,002 IC95% -0,019; 0,014 p=0,79) Modelo 3 (PSE parental + Inteligência e anos de educação) Efeito direto: (β = -0,111 IC95% -0,217; -0,005 p=0,04) Efeito indireto: (β = -0,131 IC95% -0,187; -0,075 p<0,001)

Siglas e abreviaturas: CA- Carga alostática; NSE- Nível socioeconômico; PSE- Posição socioeconômico; PAS- Pressão arterial sistólica; PAD; Pressão arterial diastólica; RCQ- Razão cintura/quadril; IMC- Índice de massa corporal; CC- circunferencia da cintura; CT- Colesterol total; HDL- Lipoproteína de alta densidade; LDL- lipoproteína de baixa densidade; TG- Triglicerídeos; HbA1C- hemoglobina glicada; % GC- percentual de gordura corporal; PCRhs- Proteína C reativa ultrassensível; IL-6- interleucina 6; TNF- α - fator de necrose tumoral alfa; Q- quintil; β - beta; RR- Razão de risco; IC95%- Intervalo de confiança.

Continuação Quadro 4. Estudos que avaliaram a relação de aspectos socioeconômicos (posição socioeconômica parental, renda, escolaridade, mobilidade social) e carga alostática em adultos.

Local/ Autor/Ano	População (n, idade)	Delineamento	Exposições/ Mediadores/ Confundidores	Desfecho	Principais resultados
Estados Unidos (TURNER; THOMAS; BROWN, 2016)	1252 adultos Idade: 25- 65 anos. 45,98 médias	Transversal	Exposição: Adversidade infantil (relatada) PSE infância, enquanto estava crescendo, eventos estressantes, discriminação. Confundidores: idade, sexo e raça Outros desfechos: relato de diagnóstico médico de doença e autoavaliação do estado de saúde	CA-10 biomarcadores Primários: Adrenalina; Noroadrenalina; Cortisol; DHEA-S Secundários: PAS; PAD; CT; HDL; HbA1c; RCQ Análise: quartil de risco. uso de medicamentos =risco	Regressão de Poisson Modelo 1 (sexo, raça, PSE na infância) PSE na infância: (-0,27 p< 0,001) Modelo 6 (modelo 1 + trauma na infância, PSE adulto, estresse adulto) PSE na infância: (-0,16 p<0,05) Trauma na infância: (-0,05 p<0,05) PSE adulto: (-0,18 p<0,05) Estresse adulto: (0,12 p<0,001)
Estados Unidos (EVANS, 2016)	341 adultos caucasianos Idade: 24 anos	Coorte	Exposição: pobreza infantil Abaixo da linha de pobreza aos 9 anos Outros desfechos: memória espacial e sintomas internalizadores de adultos, como ansiedade e depressão Confundidores: sexo e medidas aos 9 anos (baseline)	CA- 6 biomarcadores Cardiovascular PAS, PAD Metabólico IMC Neuroendócrino Cortisol Epinefrina Norepinefrina Análise: quartil de risco	Os adultos que cresceram em domicílios pobres apresentaram níveis mais altos de CA: Maior renda x CA: $\beta = -0,11$ b = -0,14 (0,07), p <0,05.
Estados Unidos (WICKRAMA et al., 2016)	11271 participantes Idade: 25 a 32 anos	Coorte <i>Study of Adolescent to Adult Health</i>	Exposição: experiências estressantes dos adolescentes e perspectiva para o futuro; realização educacional; renda em 2006, 2007 e 2008 Confundidores: idade, sexo, raça/etnia, estrutura familiar, nível de educação obtido pelos pais, renda familiar, urbanidade, saúde geral dos entrevistados na adolescência.	CA- 9 biomarcadores Cardiovascular PAS; PAD; pulso Metabólico HbA1c; glicose; TG; HDL; LDL; IMC Análise: média dos escores z calculados para cada medida	Regressão linear Modelo 1 (CA, eventos estressantes, orientação futura, nível educacional, renda) Eventos estressantes: ($\beta = 0,01$ ep. 0,01) Orientação futura (perspectiva): ($\beta = -0,09$ ep. 0,02 p< 0,001) Nível educacional: ($\beta = -0,03$ ep. 0,01 p< 0,05) Renda: ($\beta = -0,04$ ep. 0,01 p< 0,05) Modelo 3 (modelo 1 + confundidores) Eventos estressantes: ($\beta = 0,03$ ep. 0,02) Orientação futura (perspectiva): ($\beta = -0,09$ ep. 0,01 p< 0,001) Nível educacional: ($\beta = -0,03$ ep. 0,01 p< 0,05) Renda: ($\beta = -0,04$ ep. 0,01 p< 0,05)

Siglas e abreviaturas: CA- Carga alostática; PSE- Posição socioeconômico; DHEA- sulfato de desidroepiandrosterona PAS- Pressão arterial sistólica; PAD; Pressão arterial diastólica; RCQ- Razão cintura/quadril; IMC- Índice de massa corporal; CT- Colesterol total; HDL- Lipoproteína de alta densidade; LDL- Lipoproteína de baixa densidade; HbA1C- hemoglobina glicada; TG- Triglicerídeos; β - beta; ep- erro padrão.

Continuação Quadro 4. Estudos que avaliaram a relação de aspectos socioeconômicos (posição socioeconômica parental, renda, escolaridade, mobilidade social) e carga alostática em adultos.

Local/ Autor/Ano	População (n, idade)	Delineamento	Exposições/ Mediadores/ Confundidores	Desfecho	Principais resultados
Geórgia (CHEN et al., 2016)	330 adolescentes afro-americanos Idade: 16,6 (0,53) em 2007 e 19,3 (0,67) em 2010.	Coorte	Exposição: dificuldades econômicas familiares em 2007 e em 2010. Trajetória econômica no período da recessão Confundidores: sexo do adolescente, idade dos pais, educação dos pais e estado civil dos pais Outros desfechos: envelhecimento epigenético, auto-relato de saúde	CA- 7 biomarcadores Neuroendócrino Epinefrina; noradrenalina; cortisol Cardiovascular PAD; PAS Metabólico IMC Imunológico PCR Análise: soma dos escores padronizados dos biomarcadores	Comparação linear (polinômios) Carga alostática: (1,151 ep. 0,375 p=0,002) Envelhecimento epigenético: (1,42 ep. 0,466 p=0,002) Estado geral de saúde: (4,957 ep. 1,800 p=0,006) (indicam que a medida que as dificuldades financeiras aumentavam os resultados de saúde pioravam) ANOVA (post-hoc) Carga alostática: grupo baixa dificuldade ($\mu = -0,74$ ep. 0,32), mobilidade descendente ($\mu = 0,57$ ep. 0,35), alta dificuldade ($\mu = 0,89$ ep. 0,40) {F(2,p320)= 5,778 p=0,003}}
Reino Unido (GALE et al., 2016)	876 idosos Idade: 70 anos	Coorte <i>Lothian Birth Cohort 1936</i>	Exposição: inteligência (Moray House Test aos 11 anos) e situação socioeconômica na infância (ocupação dos pais aos 11 anos) Mediadores: PSE adulto; realização educacional e comportamentos em saúde (álcool, fumo, AF) Confundidores: sexo Desfecho secundário: Fragilidade	CA- 9 biomarcadores Cardiovascular PAS; PAD Metabólico TG; HDL/CT; HbA1c; IMC Imunológico Fibrinogênio; PCR; Albumina. Análise: Quartil superior de alto risco para cada biomarcador. *Os participantes em uso de medicação foram tratados no quartil de alto risco	Modelo linear generalizado, assumindo uma distribuição Poisson Coeficientes para carga alostática de acordo com a inteligência e as circunstâncias socioeconômicas na infância Modelo 1 (inteligência na infância sexo): coef. 0,10 IC95% 0,07;0,14 p<0,001 Modelo 2 (classe social do pai): coef. 0,06 IC95% 0,02;0,10 p<0,01 Modelo 3 (privação ambiental aos 11 anos de idade): coef. 0,01 IC95% -0,05; 0,08) Modelo 4 (inteligência aos 11 anos): coef. 0,09 IC95% 0,06; 0,13 p<0,001 Classe social do pai: coef. 0,04 IC95% -0,001;0,08 Modelo 5 (inteligência aos 11 anos + mediadores): coef. 0,05 IC95% 0,01; 0,09 p<0,05

Siglas e abreviaturas: CA- Carga alostática; PSE- Posição socioeconômico; AF- atividade física; PAS- Pressão arterial sistólica; PAD; Pressão arterial diastólica; IMC- Índice de massa corporal; CT- Colesterol total; HDL- Lipoproteína de alta densidade; TG- Triglicerídeos; HbA1C- hemoglobina glicada; PCR- Proteína C reativa; IC95%- Intervalo de confiança; β - beta; ep- erro padrão; μ - média.

Continuação Quadro 4. Estudos que avaliaram a relação de aspectos socioeconômicos (posição socioeconômica parental, renda, escolaridade, mobilidade social) e carga alostática em adultos.

Local/ Autor/Ano	População (n, idade)	Delineamento	Exposições/ Mediadores/ Confundidores	Desfecho	Principais resultados
Estados Unidos (FRIEDMAN et al., 2015)	1180 respondentes Média idade: 54,52 (11,65)	Transversal (MIDUS) <i>Subamostra de Milwaukee</i>	Exposição: Adversidade socioeconômica no início da vida auto-relatada e outros estressores ocorridos antes dos 18 anos (por exemplo, morte dos pais, divórcio dos pais e abuso físico dos pais) Confundidores: raça, idade e sexo. Mediadores: realização educacional, tensão social e apoio, comportamentos em saúde (tabagismo, consumo de álcool, atividade física)	CA- 7 sistemas <u>Cardiovascular</u> PAS; PAD; Pulso <u>Sistema nervoso simpático</u> Adrenalina; noradrenalina <u>Sistema nervoso parassimpático</u> Variabilidade da frequência cardíaca <u>Eixo adrenal da hipófise hipotalâmico</u> Cortisol urinário da noite; DHEA-S. <u>Inflamação</u> PCR; fibrinogênio; IL-6; ICAM-1 <u>Metabolismo lipídico</u> HDL, CT, TG, IMC, RCQ <u>Metabolismo da glicose</u> HbA1c, GJ, HOMA-IR Análise: um escore de CA foi calculado como a soma dos sete sistemas de risco fisiológico, os índices de risco do sistema foram calculados como a proporção de biomarcadores em quartis de alto risco	Regressão Modelo 1 (adversidade + idade, sexo, raça, local e data de coleta) Adversidade total no início da vida: $\beta=0,093$ ep 0,027 p<0,01 Modelo 2 (modelo 1 + educação) Adversidade total no início da vida: $\beta=0,070$ ep 0,027 p<0,05 Educação (menor escolaridade X maior): $\beta=0,244$ ep 0,070 p<0,01 Modelo 3 (modelo 1 + relações sociais) Adversidade total no início da vida: $\beta=0,080$ ep 0,028 p<0,01 Modelo 4 (modelo 1 + comportamentos em saúde) Adversidade total no início da vida: $\beta=0,082$ ep 0,027 p<0,01 Tabagismo (atual x não fumante): $\beta=0,320$ ep 0,095 p<0,01 Consumo de álcool (leve x pesado): $\beta=0,283$ ep 0,094 p<0,01 Horas de exercícios por semana: $\beta=-0,019$ ep 0,004 p<0,01 Modelo 5 (modelo 1+2+3+4) Adversidade total no início da vida: $\beta=0,052$ ep 0,027 p<0,10 Educação (menor escolaridade X maior): $\beta=0,227$ ep 0,070 p<0,01 Tabagismo (atual x não fumante): $\beta=0,232$ ep 0,097 p<0,05 Consumo de álcool (leve x pesado): $\beta=0,286$ ep 0,095 p<0,01 Horas de exercícios por semana: $\beta=-0,021$ ep 0,004 p<0,01

Siglas e abreviaturas: CA- Carga alostática; PAS- Pressão arterial sistólica; PAD; Pressão arterial diastólica; DHEA- sulfato de desidroepiandrosterona; RCQ- Razão cintura/quadril; HDL- Lipoproteína de alta densidade; LDL- Lipoproteína de baixa densidade ; TG- Triglicerídeos; IMC- Índice de massa corporal; GJ- Glicemia de jejum; PCR- Proteína C reativa; IL-6- interleucina 6; ICAM-1 - molécula de adesão solúvel-1; HbA1C- hemoglobina glicada; HOMA-IR- modelo de avaliação da homeostase da insulina; β - beta; ep- erro padrão

Continuação Quadro 4. Estudos que avaliaram a relação de aspectos socioeconômicos (posição socioeconômica parental, renda, escolaridade, mobilidade social) e carga alostática em adultos.

Local/ Autor/Ano	População (n, idade)	Delineamento	Exposições/ Mediadores/ Confundidores	Desfecho	Principais resultados
Escócia (ROBERTSON et al., 2015)	999 participantes Idade: 35 a 55 anos	Coorte <i>West of Scotland Twenty-07 Study</i>	Exposição: PSE acumulada em diferentes estágios da vida Mediadores: Materiais (propriedade de carro, propriedade de casa e renda), psicossociais (GHQ-12), comportamentais (tabagismo, consumo de álcool, dieta e atividade física) Confusão: sexo	CA- 9 biomarcadores <u>Cardiovascular</u> PAS, PAD, Pulso <u>Metabólica</u> HbA1c, CT, HDL, RCQ <u>Inflamatório</u> PCR, albumina sérica Análise: quartil de risco específico por sexo. Para indivíduos em uso de medicação foram realizados ajustes nos valores dos biomarcadores	Regressão linear Modelo básico (ajustado para sexo) Aumento da PSE: ($\beta = -0,45$ IC95% -0,65; -0,24 p <0,001). Modelo com variáveis de Mediação: Alugar uma casa: ($\beta = -0,10$ IC95%: -0,31; 0,11 p = 0,35), Ter baixa renda: ($\beta = -0,17$ IC95%: -0,36; 0,23 p = 0,08). GHQ-12: ($\beta = -0,43$ IC95% -0,63; -0,22 p < 0,001) Comportamentos prejudiciais à saúde: ($\beta = -0,34$ IC95% -0,55; -0,14 p = 0,002).
Suécia (GUSTAFSSON et al., 2014)	818 adultos Idade: 43 anos Coletas de dados de 1981 (16 anos), 1986 (21 anos), 1995 (30 anos) e 2008 (43 anos), além de medidas biológicas de 2008	Coorte <i>Northern Swedish Cohort</i>	Exposição: desvantagem cumulativa da vizinhança Confundidores: gênero, <u>adversidade social cumulativa e adversidade material</u>	CA- 12 biomarcadores <u>Cardiovascular</u> PAS; PAD <u>Metabólico</u> IMC; CC; GJ; CT; HDL; TG; apolipoproteína A1, apolipoproteína B, <u>Imunológico</u> PCR; cortisol Análise: Cada parâmetro foi dividido em tercís exceto cortisol que foi dividida em sextis	Regressão ordinal Modelo 1 (Desvantagem da vizinhança+ sexo) Desvantagem cumulativa da vizinhança: $\beta=0,17$ IC95% 0,11;0,24 p<0,001 Modelo 2 (modelo 1 + desvantagem socioeconomica) Desvantagem cumulativa da vizinhança: $\beta=0,14$ IC95% 0,06; 0,21 p<0,001 Desvantagem socioeconômica: $\beta=0,08$ IC95% 0,01; 0,15 Modelo 3 (modelo 2 + adversidade social e material) Desvantagem cumulativa da vizinhança: $\beta=0,11$ IC95% 0,04; 0,19 p<0,001 Desvantagem socioeconômica: $\beta=0,06$ IC95% -0,02; 0,13 Adversidade social: $\beta=0,14$ IC95% 0,07; 0,22 Adversidade material: $\beta=-0,02$ IC95% -0,10; 0,06

Síglas e abreviaturas: CA- Carga alostática; IMC- Índice de massa corporal, PSE- Posição socioeconômico; GHQ-12 - General Health Questionnaire; PAS- Pressão arterial sistólica; PAD; Pressão arterial diastólica; HbA1C- hemoglobina glicada; RCQ- Razão cintura/quadril; CT- Colesterol total; HDL- Lipoproteína de alta densidade; TG- Triglicerídeos; GJ- Glicemia de jejum; CC- circunferência da cintura; PCR- Proteína C reativa; IC95%- Intervalo de confiança; β - beta

Sublinhado: Possíveis mediadores utilizados para ajuste

Continuação Quadro 4. Estudos que avaliaram a relação de aspectos socioeconômicos (posição socioeconômica parental, renda, escolaridade, mobilidade social) e carga alostática em adultos.

Estados Unidos (MERKIN et al., 2014)	6135 participantes Idade: 45-84 anos Média:61,9	Estudo Multiétnico de Aterosclerose	Exposição: educação de adultos para refletir o PSE adulto e a educação dos pais para medir o PSE infantil. Confundidores: idade na linha de base, sexo e raça / etnia; nacionalidade e uso de medicamentos	CA- 8 biomarcadores Metabólicos RCQ; TG; HDL; LDL; Glicemia Cardiovasculares PAS; FCR; PP Análise: escores padronizados para indicar onde o valor do indivíduo os colocou (em unidades de DP) em relação aos pontos de corte clínicos de maior risco.	Regressão Modelo inicial (CA basal + exposições + confundidores) CA basal baixa Educação do adulto (maior x menor): (β = -0,612 IC95% -0,828; -0,397 p<0,001) Educação dos pais (maior x menor) : (β = -0,155 IC95% -0,357; -0,047 p<0,001) CA basal alta Educação do adulto (maior x menor): (β = -0,640 IC95% -0,885; -0,395 p<0,001) Educação dos pais (maior x menor) : (β = 0,119 IC95% -0,117; 0,355) Modelo longitudinal (modelo 1+ aumento na CA) CA basal baixa Educação do adulto (maior x menor): (β = -0,054 IC95% -0,102; -0,005 p<0,05) Educação dos pais (maior x menor) : (β =-0,017 IC95% -0,062; 0,027) CA basal alta Educação do adulto (maior x menor): (β = -0,007 IC95% -0,072; -0,058) Educação dos pais (maior x menor) : (β = -0,034 IC95% -0,094; 0,026) Modelo com PSE cumulativa (educação dos pais+ adulto) CA Basal baixa: (β = -0,190 IC95% -0,250;-0,131 p<0,001) CA basal alta: (β = -0,134 IC95% -0,206; -0,062 p<0,001) Mudança Longitudinal Baixa CA inicial: (β = -0,018 IC95% -0,032; -0,004 p<0,05) Alta CA inicial: (β = -0,010 IC95% -0,028; 0,009)
---	---	-------------------------------------	---	---	---

Siglas e abreviaturas: CA- Carga alostática; PSE- Posição socioeconômico; PAS- Pressão arterial sistólica; PP- pulsação; FCR- Frequência cardíaca em repouso; RCQ- Razão cintura/quadril; HDL- Lipoproteína de alta densidade; LDL- lipoproteína de baixa densidade; TG- Triglicerídeos; GJ- Glicemia de jejum; DP- desvio padrão; β - Beta

Continuação Quadro 4. Estudos que avaliaram a relação de aspectos socioeconômicos (posição socioeconômica parental, renda, escolaridade, mobilidade social) e carga alostática em adultos.

Local/ Autor/Ano	População (n, idade)	Delineamento	Exposições/ Mediadores/ Confundidores	Desfecho	Principais resultados
Escócia (ROBERTSON; POPHAM; BENZEVAL, 2014)	2040 participantes Idade: 15 ("coorte dos anos 70"), 35 ("coorte dos anos 50") e 55 anos ("coorte dos anos 30")	Coorte <i>West of Scotland Twenty-07 Study</i>	Exposição: PSE medido nos estágios da vida-infância, transição para a idade adulta e a idade adulta (acumulação de risco, período crítico, mobilidade social). Confundidores: idade e sexo	CA- 9 biomarcadores <u>Cardiovascular</u> PAS, PAD, Pulso <u>Metabólica</u> HbA1c, CT, HDL, RCQ <u>Inflamatório</u> PCR, albumina sérica Análise: quartil de risco específico por sexo. Para indivíduos em uso de medicação foram realizados ajustes nos valores dos biomarcadores	Regressão linear Modelo saturado Acumulação de períodos com baixo PSE: coorte 1970 ($\beta = -0,50$ IC95%: -0,68; -0,32 $p < 0,01$), coorte 1950 ($\beta = -0,31$ IC95%: -0,49; -0,12 $p < 0,01$), coorte de 1930 ($\beta = -0,01$ IC95%: -0,17;0,16). Período crítico Infância: coorte 1970 ($\beta = -0,59$ IC95%: -0,94; -0,24 $p < 0,01$), coorte 1950 ($\beta = -0,33$ IC95%: -0,64; -0,01 $p < 0,05$), coorte de 1930 ($\beta = -0,09$ IC95%: -0,54; 0,36). Início da idade adulta: coorte 1970 ($\beta = -1,04$ IC95%: -1,85; -0,23 $p < 0,05$), coorte 1950 ($\beta = -0,65$ IC95%: -1,09; -0,22 $p < 0,01$), coorte de 1930 ($\beta = -0,54$ IC95%: -1,62; 0,53). Adulto: coorte 1970 ($\beta = -0,57$ IC95%: -1,03; -1,11 $p < 0,05$), coorte 1950 ($\beta = -0,47$ IC95%: -0,85; -0,10 $p < 0,05$), coorte de 1930 ($\beta = 0,10$ IC95%: -0,39; 0,59). Mobilidade social precoce Ascendente: coorte 1970 ($\beta = 0,44$ IC95%: 0,09; 0,80 $p < 0,05$), coorte 1950 ($\beta = -0,09$ IC95%: -0,35; 0,18), coorte de 1930 ($\beta = -0,03$ IC95%: -0,48; 0,41). Descendente: coorte 1970 ($\beta = 1,09$ IC95%: -0,95; 3,13), coorte 1950 ($\beta = 0,67$ IC95%: -0,55; 1,89), coorte de 1930 ($\beta = -0,14$ IC95%: -0,73; 0,45). Mobilidade social na idade adulta Ascendente: coorte 1970 ($\beta = 0,68$ IC95%: -0,47; 1,83), coorte 1950 ($\beta = 0,57$ IC95%:0,05; 1,09 $p < 0,05$), coorte de 1930 ($\beta = 0,26$ IC95%: -0,67; 1,19). Descendente: coorte 1970 ($\beta = 0,36$ IC95%: -0,19; 0,91), coorte 1950 ($\beta = 0,30$ IC95%: -0,05; 0,66), coorte de 1930 ($\beta = 0,13$ IC95%: -0,48; 0,74).

Siglas e abreviaturas: CA- Carga alostática; PSE- Posição socioeconômico; PAS- Pressão arterial sistólica; PAD; Pressão arterial diastólica; RCQ- Razão cintura/quadril; CT- Colesterol total; HbA1C- hemoglobina glicada; HDL- Lipoproteína de alta densidade; PCR- Proteína C reativa; β - beta; IC95%- intervalo de confiança de 95%

Continuação Quadro 4. Estudos que avaliaram a relação de aspectos socioeconômicos (posição socioeconômica parental, renda, escolaridade, mobilidade social) e carga alostática em adultos.

Local/ Autor/Ano	População (n, idade)	Delineamento	Exposições/ Mediadores/ Confundidores	Desfecho	Principais resultados
Estados Unidos (EVANS; KIM, 2012)	173 participantes Média de idade: 9,18 (Onda 1) 13,36 (Onda 2) e 17,47 (Onda 3).	Coorte <i>Longitudinal study of rural poverty and child development</i>	Exposição: Proporção de vida desde o nascimento aos 9 anos de idade que o indivíduo tinha vivido na pobreza.	CA- 6 biomarcadores <u>Cardiovascular</u> PAS; PAD <u>Neuroendócrino</u> Epinefrina, noradrenalina, cortisol <u>Metabólico</u> IMC Análise: acima da mediana (50º percentil)	Análise de mediação Modelo 1 (carga alostática aos 9 anos + proporção de vida vivendo em pobreza do nascimento aos 9 anos) Cara alostática aos 9 anos: $\beta = 0,19$ $p < 0,01$ Proporção de vida em pobreza até os 9 anos: $\beta = 0,16$ $p < 0,05$ Modelo 2 (modelo 1 + risco cumulativo aos 13 anos) Carga alostática aos 9 anos: $\beta = 0,22$ $p < 0,01$ Risco cumulativo aos 13 anos: $\beta = 0,16$ $p < 0,05$ Proporção de vida em pobreza até os 9 anos: $\beta = 0,08$
Estados Unidos (GRUENEWALD et al., 2012)	1054 Participantes Idade: 35 – 85 Média: 58.07 (11.57)	Coorte <i>Biomarker Substudy do Study of Midlife in the US (MIDUS)</i>	Exposição: Adversidade socioeconômica na infância e dois pontos na idade adulta vida Confundidores: idade, sexo, raça/etnia Mediadores: condições de saúde, comportamentos em saúde, psicossociais (domínios, restrições, contato e suporte social)	CA- 7 sistemas <u>Cardiovascular</u> PAS; PAD; Pulso <u>Sistema nervoso simpático</u> Adrenalina; noradrenalina <u>parassimpático</u> Variabilidade da frequência cardíaca <u>Eixo HPA</u> Cortisol urinário; DHEA-S. <u>Inflamação</u> PCR; fibrinogênio; IL-6; e-Selectin; ICAM-1 <u>Metabolismo lipídico</u> HDL, LDL, TG, IMC, RCQ <u>Metabolismo da glicose</u> HbA1c, GJ, HOMA-IR Análise: um escore foi calculado como a soma dos sistemas de risco fisiológico. Proporção de biomarcadores em quartis de alto risco	Modelo de equação de estimativa generalizada Modelo1 (linha de base, idade, sexo, raça/etnia) Desvantagem infantil: 0,10 $p < 0,01$ Desvantagem adulto 1: 0,16 $p < 0,001$ Desvantagem adulto 2: 0,18 $p < 0,001$ Resumo de desvantagem: 0,20 $p < 0,001$ Modelo 8 (modelo 1 + confundidores) Desvantagem infantil: 0,07 $p < 0,05$ Desvantagem adulto 1: 0,10 $p < 0,01$ Desvantagem adulto 2: 0,11 $p < 0,001$ Resumo de desvantagem: 0,13 $p < 0,001$

Siglas e abreviaturas: CA- Carga alostática; IMC- Índice de massa corporal; PAS- Pressão arterial sistólica; PAD; Pressão arterial diastólica; DHEA- sulfato de desidroepiandrosterona; RCQ- Razão cintura/quadril; HDL- Lipoproteína de alta densidade; LDL- Lipoproteína de baixa densidade ; TG- Triglicerídeos; GJ- Glicemia de jejum; PCR- Proteína C reativa; IL-6- interleucina 6; ICAM-1 - molécula de adesão solúvel-1; HbA1C- hemoglobina glicada; HOMA-IR- modelo de avaliação da homeostase da insulina; β - beta

Continuação Quadro 4. Estudos que avaliaram a relação de aspectos socioeconômicos (posição socioeconômica parental, renda, escolaridade, mobilidade social) e carga alostática em adultos.

Local/ Autor/Ano	População (n, idade)	Delineamento	Exposições/ Mediadores/ Confundidores	Desfecho	Principais resultados
Suécia (GUSTAFSSON et al., 2012)	822 participantes Idade: 18 (1983), 21 (1986), 30 (1995) e 43 (2008).	Coorte <i>Northern Swedish Cohort</i>	Exposição: adversidades sociais e materiais acumuladas ao longo da vida baseada nos questionários preenchidos pelos participantes aos 16, 21, 30 e 43 anos de idade.	CA- 12 biomarcadores <u>Cardiovascular</u> PAS; PAD <u>Metabólico</u> IMC; CC; GJ; CT; HDL; TG apolipoproteína A1, apolipoproteína B, <u>Imunológico</u> PCR; cortisol Análise: Cada parâmetro foi dividido em tercís exceto cortisol que foi dividida em sextis	Regressão linear Modelo 0 (adversidades sociais e materiais na regressão simples) Adversidade social cumulativa: M ($\beta=0,21$ p<0,001) H ($\beta=0,14$ p=0,003) Adversidade material cumulativa: M ($\beta=0,12$ p=0,014) H ($\beta=0,07$ p=0,171) Status socioeconômico cumulativo: M ($\beta=0,14$ p=0,007) H ($\beta=0,11$ p=0,028) Modelo 1 (adversidade social e material ajustados mutuamente) Adversidade social cumulativa: M ($\beta=0,20$ p<0,001) H ($\beta=0,04$ p=0,531) Adversidade material cumulativa: M ($\beta=0,14$ p=0,009) H ($\beta=0,02$ p=0,768) Modelo 2 (modelo 1 + status socioeconômico) Adversidade social cumulativa: M ($\beta=0,18$ p=0,001) H ($\beta=0,12$ p=0,022) Adversidade material cumulativa: M ($\beta=0,01$ p=0,854) H ($\beta=0,00$ p=0,937) Status socioeconômico cumulativo: M ($\beta=0,07$ p=0,234) H ($\beta=0,07$ p=0,147)
Suécia (GUSTAFSSON; JANLERT; WESTERLUND, 2011)	855 participantes Idade: 43	Coorte <i>Northern Swedish Cohort</i>	Exposição: PSE ao longo da vida O PSE foi baseado na ocupação dos pais aos 16 anos e na ocupação dos participantes aos 21, 30 e 43 anos. Confundidores: <u>fumo, uso de rapé, atividade física, consumo de álcool</u> , e status socioeconômico em todas as idades	CA_ 12 biomarcadores <u>Cardiovascular</u> PAS; PAD <u>Metabólico</u> IMC; CC; GJ; CT; HDL; TG apolipoproteína A1, apolipoproteína B, <u>Imunológico</u> PCR; cortisol Análise: Cada parâmetro foi dividido em tercís exceto cortisol que foi dividida em sextis	Regressão linear Modelo 1 (<i>status socioeconômico cumulativo</i>) Baixo status socioeconômico cumulativo: T ($\beta= 0,14$ p<0,001); M ($\beta= 0,15$ p=0,003); H ($\beta=0,13$ p=0,010) Modelo 2 (<i>modelo 1 + confundidores</i>) Baixo status socioeconômico cumulativo: T ($\beta= 0,10$ p=0,005); M ($\beta= 0,13$ p=0,015); H ($\beta=0,07$ p=0,149) Fumo: T ($\beta= 0,10$ p=0,004); M ($\beta= 0,08$ p=0,149); H ($\beta=0,12$ p=0,018) Uso de rapé: T ($\beta= -0,01$ p=0,842); M ($\beta= -0,06$ p=0,219); H ($\beta=0,02$ p=0,662) Consumo de álcool: T ($\beta= 0,07$ p=0,044); M ($\beta= 0,02$ p=0,638); H ($\beta=0,09$ p=0,068) Inatividade física: T ($\beta= 0,11$ p=0,002); M ($\beta= 0,01$ p=0,799); H ($\beta=0,19$ p<0,001)

Siglas e abreviaturas: CA- Carga alostática; PSE- Posição socioeconômico; IMC- Índice de massa corporal; PAS- Pressão arterial sistólica; PAD- Pressão arterial diastólica; CC- Circunferência da cintura; CT- Colesterol total; HDL- Lipoproteína de alta densidade; TG- Triglicerídeos; GJ- Glicemia de jejum; PCR- Proteína C reativa; β - beta; T- Todos; M- Mulheres; H- Homens.

Sublinhado: possíveis mediadores utilizados para ajuste

3. MARCO TEÓRICO

O conceito de carga alostática fornece um meio de compreender os mecanismos comportamentais e fisiológicos pelos quais genes, experiências iniciais, ambiente de vida e trabalho, relações interpessoais, dieta, exercício e outros fatores relacionados ao estilo de vida convergem para afetar a estrutura e função do corpo ao longo da vida. Transcende sistemas e órgãos individuais e requer a avaliação das múltiplas interações entre os sistemas (MCEWEN; GIANAROS, 2010; PETERS; MCEWEN, 2015; SEEMAN et al., 1997).

Estudos recentes demonstraram que situações de estresse podem alterar o desenvolvimento humano e afetar a saúde, sugerindo que circunstâncias negativas na infância, estariam associadas ao desgaste fisiológico na meia-idade (BARBOZA et al., 2015).

A partir da revisão de literatura, elaborou-se um modelo teórico, incluindo os determinantes precoces e contemporâneos da carga alostática em adultos (**Figura 4**). No nível mais distal, estão as variáveis socioeconômicas ao nascer, características maternas e familiares. No nível seguinte encontram-se as condições de nascimento e sexo. A seguir, os fatores relacionados a infância, adolescência e a vida adulta. Cada nível influencia os seguintes e mantém uma relação hierárquica.

O perfil sociodemográfico materno, incluindo idade, cor da pele, renda e escolaridade estão associados a desfechos da gestação como prematuridade e baixo peso ao nascer. Nas coortes de Pelotas, a prevalência de baixo peso ao nascer foi maior entre filhos de mulheres negras, pardas e de famílias de baixa renda (SILVEIRA et al., 2019). As taxas de internações hospitalares no primeiro ano de vida também são 30% maiores entre filhos de mulheres negras (WEHRMEISTER et al., 2019).

A prematuridade e o baixo peso ao nascer são associados ao maior risco de doenças crônicas não transmissíveis (HEIDARI-BENI, 2019). O conceito de adaptação preditiva sugere que a incompatibilidade entre a expectativa fetal do ambiente pós-natal e o real, contribui para o risco de doenças na idade adulta. A restrição ao crescimento fetal fornece um limite superior do ambiente nutricional para o qual os humanos tornam-se capazes de se adaptar e esse limite é frequentemente excedido (GLUCKMAN; HANSON; PINAL, 2005).

Neste sentido, cabe destacar que existem indicações de que a exposição à restrição alimentar na gestação, principalmente quando associada à exposição ao excesso nutricional na adolescência e idade adulta estão associados ao risco de doença cardiovascular, diabetes e câncer (PULLAR et al., 2019). O excesso de peso materno também aumenta o risco de obesidade na infância e na vida adulta, assim como maior risco de alteração no perfil lipídico,

glicêmico e na pressão arterial na idade adulta (CASTILLO-LAURA et al., 2015; LI et al., 2018; LUDWIG-WALZ et al., 2018), que geralmente fazem parte do índice de carga alostática.

No ambiente nutricional pós-natal destaca-se a amamentação, que está associada a menor morbimortalidade por doenças infecciosas (HORTA; VICTORA, 2013) e também está positivamente associada com a performance em testes de inteligência, escolaridade e renda (VICTORA et al., 2015). Além disso, indivíduos que foram amamentados apresentam menor risco de obesidade e diabetes tipo 2 (HORTA; LORET DE MOLA; VICTORA, 2015; OWEN, 2005; YAN et al., 2014).

Em relação ao crescimento precoce, estudo com dados de populações em cinco países de baixa e média renda mostrou que o peso relativo aos 2 anos está positivamente associado ao risco de sobrepeso entre 18 a 40 anos, e de pressão arterial elevada (ADAIR et al., 2013). Estudo mexicano mostrou que o rápido ganho de peso relativo entre 12 e 48 meses foi associado à obesidade e maior pressão arterial níveis de insulina aos 5 anos (RAMIREZ-SILVA et al., 2018). Na coorte de 1993, da cidade de Pelotas, o rápido ganho de peso condicional no primeiro ano de vida esteve relacionado ao IMC e à circunferência da cintura em adolescentes de 18 anos, de ambos sexos (BUFFARINI et al., 2018). Por outro lado, o crescimento linear precoce foi relacionado positivamente com o capital humano (HORTA et al., 2017).

No que se refere ao estado nutricional, revisão sistemática e meta-análise constatou que o excesso de peso ou obesidade em crianças com até seis anos, está associado ao risco de síndrome metabólica em adultos (KIM; LEE; LIM, 2017). Além disso, as trajetórias de IMC não saudáveis na infância e adolescência foram associadas à carga alostática aumentada (MCGOWAN, 2019).

O comportamento em saúde de um indivíduo pode aumentar ou diminuir o risco de dano e doença, por exemplo: respostas antissociais, como hostilidade e agressão versus cooperação e conciliação; comportamentos de risco, como fumar, beber e assumir riscos físicos versus autoproteção; má alimentação e sedentarismo versus boa dieta e exercício (MCEWEN; GIANAROS, 2010; MCEWEN; PH, 2000). Recente revisão sistemática, sobre comportamentos de risco e carga alostática, mostrou que pessoas com baixo nível socioeconômico tem maior risco de desenvolver múltiplos comportamentos de risco a saúde ao longo da vida (SUVARNA et al., 2020).

Modelo hierárquico

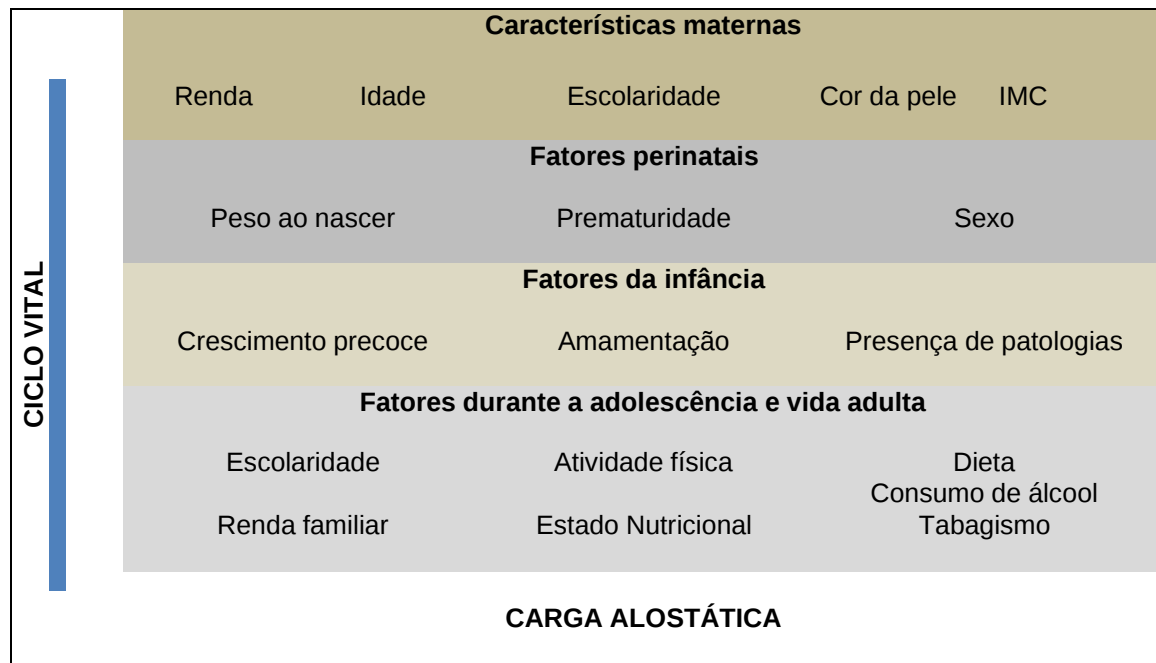


Figura 4. Modelo conceitual de preditores precoces de carga alostática

4. JUSTIFICATIVA

Ao longo da vida os processos regulatórios ocorrem em vários sistemas fisiológicos em resposta às demandas ambientais, à medida que esses processos se tornam repetitivos ao longo do tempo, resultam na carga alostática, refletindo em disfunção subclínica nos sistemas orgânicos, que deveriam estar em estado de homeostase. A carga alostática tem sido usada como um indicador precoce do risco de doenças (JUSTER; MCEWEN; LUPIEN, 2010; JUSTER et al., 2016; MCEWEN; SEEMAN, 1999; SEEMAN et al., 1997).

Na literatura está bem estabelecido que a nutrição no início da vida (período fetal, neonatal e infantil) está associada com o risco de desenvolver doenças crônicas não transmissíveis (BAROUKI et al., 2012; HEIDARI-BENI, 2019; LANGLEY-EVANS, 2015; MORENO VILLARES et al., 2019) como: obesidade, diabetes, hipertensão e doença cardiovascular; condições que afetam a saúde da população na maioria dos países industrializados e são responsáveis por uma parcela significativa dos anos devida perdidos por incapacidade (GBD 2017 DALYS AND HALE COLLABORATORS, 2018; GBD 2017 RISK FACTOR COLLABORATORS, 2018).

As evidências indicam que a adversidade social no início da vida está associada com a carga alostática na idade adulta. Entretanto, apesar das evidências sobre o papel da nutrição no início da vida em marcadores de saúde como pressão arterial e glicemia, e algumas doenças

crônicas encontramos apenas três estudos que avaliaram longitudinalmente a relação entre nutrição na infância e carga alostática.

Tendo em vista as lacunas no conhecimento sobre a associação de aspectos biológicos do início da vida com a carga alostática e os mediadores da relação entre nível socioeconômico e o desgaste de múltiplos sistemas, o presente estudo pretende avaliar a associação de fatores precoces como condições de nascimento, amamentação, estado nutricional com o envelhecimento biológico em adultos de meia-idade e o papel de comportamentos em saúde, estado nutricional e nível socioeconômico na idade adulta como possíveis mediadores e moderadores das associações.

5. OBJETIVOS

Objetivo Geral

Esta tese tem como objetivo avaliar a associação de fatores precoces (condições de nascimento, amamentação, crescimento, estado nutricional e fatores socioeconômicos da infância) com a carga alostática aos 30 anos. Serão utilizados dados da coorte de nascimentos de 1982 da cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul.

Objetivos Específicos

Artigo original 1:

- ✓ Mensurar a carga alostática (CA) dos adultos nascidos no ano de 1982, em Pelotas;
- ✓ Avaliar a associação entre peso ao nascer e CA em adultos;
- ✓ Avaliar a associação entre duração da amamentação e CA em adultos;
- ✓ Avaliar a associação entre crescimento na infância (escore z de altura/idade e IMC/idade e medidas de crescimento condicional) e CA em adultos;
- ✓ Avaliar o efeito mediador do estado nutricional, composição corporal aos 30 anos e comportamentos em saúde na relação entre aspectos nutricionais da infância e CA na vida adulta.

Artigo original 2:

- ✓ Avaliar a associação entre posição socioeconômica na infância e carga alostática aos 30 anos;
- ✓ Avaliar o efeito mediador de comportamentos em saúde e estado nutricional na relação entre posição socioeconômica na infância e CA em adultos;
- ✓ Avaliar o papel moderador da escolaridade aos 30 anos na relação entre a posição socioeconômica na infância e a CA aos 30 anos;
- ✓ Avaliar o efeito moderador do nível socioeconômico aos 30 anos na relação entre a posição socioeconômica na infância e a CA aos 30 anos.

Artigo de revisão:

Revisar sistematicamente a literatura a respeito da associação entre determinantes nutricionais precoces e carga alostática na vida adulta.

6. HIPÓTESES

- ✓ O peso ao nascer estará inversamente associado com a carga alostática (com maiores valores de biomarcadores de pressão arterial sistólica e diastólica, colesterol total, glicemia, triglicerídeos e menores valores de HDL, nos nascidos com peso <2500g);
- ✓ A duração da amamentação estará inversamente associada com a CA;
- ✓ As medidas de crescimento infantil adequadas para idade estarão associadas a menor CA aos 30 anos;
- ✓ A associação entre aspectos nutricionais da infância e carga alostática será parcialmente mediada por comportamentos em saúde e estado nutricional na idade adulta;
- ✓ O nível socioeconômico na infância estará inversamente associado com a carga alostática;
- ✓ A relação entre o nível socioeconômico na infância e carga alostática será parcialmente mediada por comportamentos em saúde e estado nutricional na idade adulta;
- ✓ O nível socioeconômico e a escolaridade dos indivíduos aos 30 anos serão moderadores da relação entre a pobreza infantil e a carga alostática aos 30 anos.
- ✓

7. METODOLOGIA

Inicialmente descrevemos os aspectos gerais dos artigos originais. Em seguida,

apresentamos detalhadamente a metodologia de cada um dos estudos originais e a seguir a descrição da metodologia da revisão sistemática.

Delineamento

A presente tese é baseada na coorte de nascidos vivos do ano de 1982, na cidade de Pelotas, RS.

População alvo

A coorte iniciou como um inquérito de saúde perinatal, que incluiu todos nascimentos que ocorreram nas três maternidades da cidade de Pelotas em 1982, o que representou 99,2% dos nascimentos da cidade naquele ano (VICTORA; BARROS, 2006). Os 5914 nascidos vivos, cuja família residia na zona urbana da cidade, foram avaliados e tem sido acompanhados em diferentes momentos do ciclo vital (HORTA et al., 2015).

Aos 30 anos, os participantes foram convidados a comparecer a clínica de pesquisa, onde foram entrevistados, examinados e doavam uma amostra de sangue, coletada por punção venosa (HORTA et al., 2015).

Os acompanhamentos realizados na coorte de 1982 estão apresentados na **Figura 5**. Os dados para o presente projeto serão oriundos, principalmente, dos acompanhamentos realizados na infância (de 1982 a 1986) e aos 30 anos (2012).

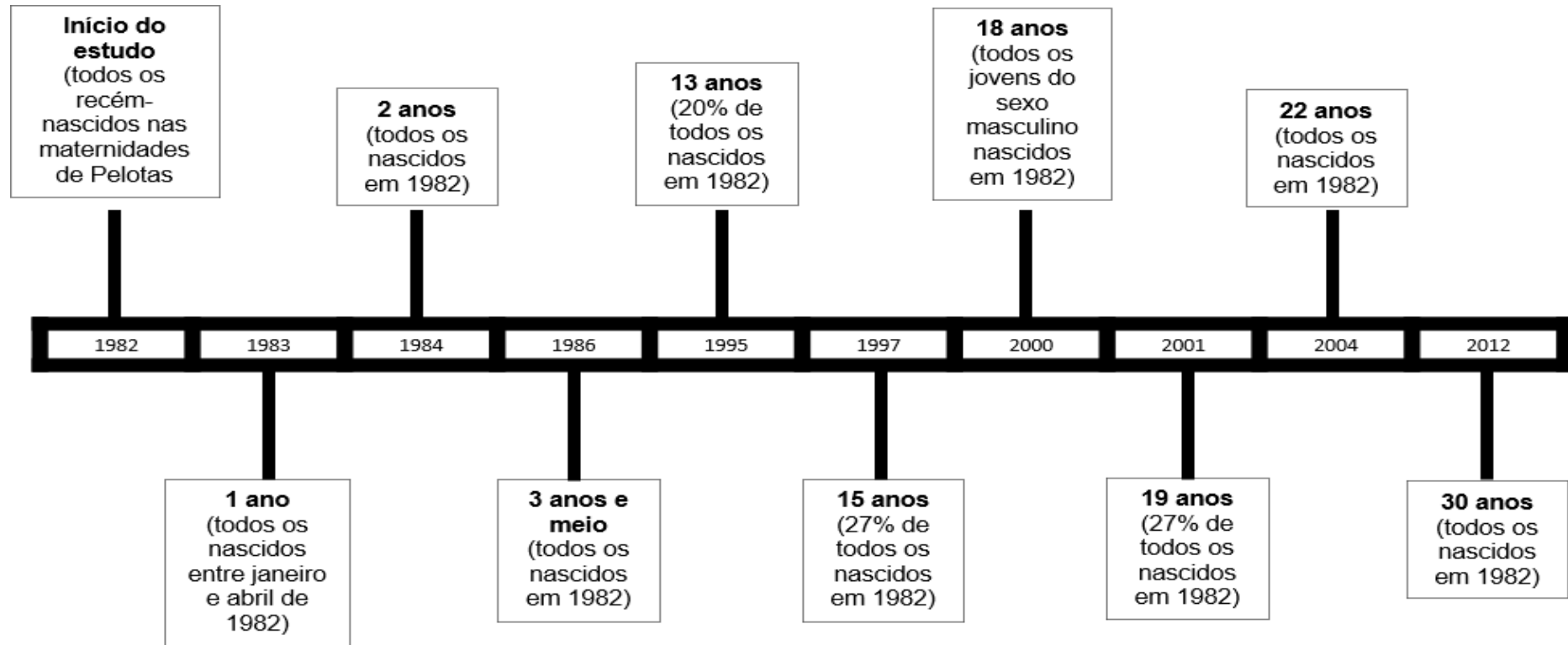


Figura 5. Principais acompanhamentos da coorte de nascimentos de 1982, Pelotas, RS. Ano de realização do acompanhamento, idade do participante e público-alvo.

Variável dependente

Para os artigos originais o desfecho avaliado será o escore de carga alostática(CA), composto pelos nove marcadores apresentados no **Quadro 5**.

Quadro 5. Marcadores utilizados para compor o escore de carga alostática, coletados no acompanhamento dos 30 anos, na coorte de 1982, Pelotas/RS.

SISTEMA	MARCADOR	INSTRUMENTO DE COLETA
Cardiovascular	Pressão arterial sistólica	Mensurada usando aparelho automático, modelo HEM-705CPINT com manguitos de braço da marca Omron®, sendo um para pessoas de peso normal e outro para obesos. Foram feitas duas medidas, uma no início e outra no final da antropometria.
	Pressão arterial diastólica	
Metabólico	Colesterol	Obtidos através da amostra de sangue, coletada aos 30 anos, usando sistema fechado (a vácuo) com o indivíduo deitado em uma maca. Foram coletados cinco tubos totalizando 20 mL de sangue. Após a coleta, o sangue foi levado para o laboratório de processamento no Centro de Pesquisas Epidemiológicas.
	Triglicerídeos	
	Lipoproteína de alta densidade	
	Glicemia	
Inflamatório	Proteína C reativa	
Renal	Ureia	
	Creatinina	

A mensuração da carga alostática utilizará duas abordagens, uma a partir do quartil de risco e outra baseada nos escores padronizados dos biomarcadores.

Carga Alostática em quartil: os indivíduos serão classificados em quartis de risco para cada um dos marcadores citados acima (acima do percentil 75, exceto para HDL que será considerado abaixo do percentil 25), de acordo com o sexo. A carga alostática será o resultado da soma do número de marcadores em que o indivíduo se encontrava no quartil de risco.

Carga Alostática padronizada: para cada um dos marcadores será estimado o valor padronizado em desvio-padrão, a partir da média e o desvio-padrão do marcador na população estudada, de acordo com o sexo. A carga alostática será a média desses escores padronizados e indicará se o participante se encontra abaixo ou acima da média da população estudada, para o conjunto dos indicadores avaliados.

Os usuários de medicação contínua serão classificados na categoria de risco para os biomarcadores possivelmente alterados (exemplo: usuários de estatinas serão atribuídos a categoria de risco para colesterol, triglicerídeos, lipoproteína de alta densidade; usuários de

hipoglicemiantes serão atribuídos à categoria de risco para glicemia).

Metodologia do Artigo original 1: Condições do nascimento, amamentação, crescimento na infância e carga alostática na idade adulta.

Crítérios de inclusão

Indivíduos pertencentes à coorte de nascimento de 1982, com informação de peso ao nascer (perinatal), duração da amamentação e medidas antropométricas nos primeiros quatro anos de vida (acompanhamento de 1984 e 1986) e que tiveram os biomarcadores que compõem a carga alostática avaliados no acompanhamento dos 30 anos.

Crítérios de exclusão

Os seguintes critérios de exclusão serão utilizados na avaliação da relação entre nutrição na gestação e infância, e carga alostática na idade adulta:

- Participantes com impossibilidade de mensuração dos desfechos (mulheres grávidas no momento da coleta do material biológico);
- Indivíduos que nasceram com malformações congênitas ou síndromes genéticas.

Cálculo de poder

O cálculo do poder foi realizado considerando um alfa de 5% a partir dos dados do acompanhamento aos 30 anos da coorte de 1982, usando o programa *Stata* versão

16.0. Na coorte de 1982, 3541 indivíduos possuem dados dos marcadores para a construção do escore de carga alostática.

As exposições de interesse foram coletadas na infância. Entre os participantes que têm informações completas sobre os marcadores usados para estimar a carga alostática, 3540 indivíduos têm informações sobre o peso ao nascer, sendo que 251 desses nasceram com baixo peso (<2500 g) (7,1%). Para a amamentação, a informação está disponível para 3316 indivíduos, sendo que 884 foram amamentados por menos de um mês (26,7%). Possuem dados de antropometria aos dois anos de vida 3242 indivíduos, sendo que 279 apresentavam excesso de peso (8,6%), 413 apresentaram crescimento linear (comprimento para idade) abaixo do esperado (12,7%) e 108 apresentaram peso elevado para idade (3,3%).

Para estimar o poder do estudo em identificar diferença média de 0,2; 0,5 e 1 desvio-padrão (DP) no escore padronizado de carga alostática, apresentado no **Quadro 6** foi utilizada média de carga alostática padronizada 0 e desvio-padrão 1, de acordo com a literatura (DALY; SUTIN; ROBINSON, 2019).

Também foram realizados cálculos de poder para detectar razão de risco de apresentar

carga alostática elevada, definida como ≥ 3 biomarcadores no quartil de risco, **Quadro 7**, adotando-se prevalência estimada a partir de estudo que identificou que 25% da população estudada apresentava mais de três biomarcadores alterados (MCGOWAN, 2019).

Quadro 6. Estimativas de poder da amostra para detectar diferenças de médias em desvio padrão decarga alostática de acordo com exposições nutricionais precoces.

Exposição de interesse	Expostos/ não expostos	Diferença de média em DP	Poder
Baixo peso ao nascer	251/3289	0,2	86,3%
		0,5	100%
		1,0	100%
Amamentação	884/2432	0,2	99,9%
		0,5	100%
		1	100%
IMC / idade aos 2 anos	279/2962	0,2	89,1%
		0,5	100%
		1	100%
Comprimento / idade aos 2 anos	413/2829	0,2	96,7%
		0,5	100%
		1	100%
Peso / idade aos 2 anos	108/3133	0,2	53,3%
		0,5	99,9%
		1	100%

Quadro 7. Estimativas de poder da amostra para detectar razões de risco igual a 1,3 e 1,7 de apresentar carga alostática elevada (≥ 3 biomarcadores) de acordo com exposições nutricionais precoces.

Exposição de interesse	Expostos/ não expostos	% expostos/ % não expostos	Razão de risco	Poder
Baixo peso ao nascer	251/3289	25 %/ 20%	1,3	47,4%
		25%/ 15%	1,7	98,7%
Amamentação	884/2432	25%/ 20%	1,3	87,4%
		25%/15%	1,7	100%
IMC / idade aos 2 anos	279/2962	25 %/ 20%	1,3	50,8%
		25%/ 15%	1,7	99,2%
Comprimento / idade aos 2 anos	413/2829	25 %/ 20%	1,3	65%
		25%/ 15%	1,7	99,9%
Peso / idade aos 2 anos	108/3133	25 %/ 20%	1,3	24,6%
		25%/ 15%	1,7	81%

Principais variáveis e instrumentos de coleta

Variáveis independentes

- Peso ao nascer: os recém-nascidos eram pesados pelas equipes dos hospitais, em balanças pediátricas, com precisão de 10 g, calibradas semanalmente pela equipe de pesquisa e a informação sobre o peso ao nascer foi coletada nos registros hospitalares. O peso de nascimento menor do que 2500 g foi usado para definir a ocorrência de baixo peso ao nascer.

- Crescimento infantil: IMC/idade; peso/idade; comprimento, estatura/ idade; ganho de peso relativo e crescimento linear. Obtidos através do cálculo das medidas antropométricas coletadas aos dois e quatro anos. Nos acompanhamentos de 1984 e 1986, as crianças foram pesadas com balança portátil (CMS, Londres, Reino Unido) com precisão de ± 100 g. O comprimento/altura foi medido usando estadiômetros portáteis com precisão de 0,1 cm.
- Amamentação: tempo de aleitamento materno em meses, referido pela mãe nos acompanhamentos aos dois e quatro anos (1984 e 1986). Para minimizar a possibilidade de erro de informação, utilizamos a informação coletada mais próxima da idade em que ocorreu o desmame.

Potenciais fatores de confusão

Serão considerados como possíveis fatores de confusão da relação entre nutrição na gestação e infância, e carga alostática na idade adulta as seguintes variáveis:

- Renda familiar ao nascer: coletada no estudo perinatal, em cinco categorias de acordo com o salário mínimo da época (≤ 1 ; 1,1 a 3; 3,1 a 6; 6,1 a 10; >10);
- Escolaridade materna: no estudo perinatal as mães foram questionadas sobre os anos completos de escolaridade;
- Cor da pele da mãe: coletada no estudo perinatal (branca/ preta ou parda);
- Idade materna: coletada no estudo perinatal, em anos completos;
- IMC materno no início da gestação: calculada a partir do peso pré-gestacional obtido no cartão da gestante e em alguns casos questionado diretamente para a mãe e de altura materna aferida por estadiômetro portátil com precisão de 0,1 cm no acompanhamento perinatal. Será categorizado em baixo peso, normal e sobrepeso/obeso, de acordo com os pontos de corte preconizados pela OMS;
- Paridade: estimada a partir da informação sobre o número de filhos prévios ao nascimento da criança participante do estudo, coletada no estudo perinatal;
- Tabagismo materno durante a gestação: na entrevista do estudo perinatal, as mães foram perguntadas se haviam fumado na gestação e se isso ocorreu durante toda ou parte da gravidez;
- Idade gestacional: estimada a partir do relato das mães da data do último período menstrual, na entrevista perinatal, e aqueles com idade gestacional <37 semanas foram considerados prematuros.

Potenciais mediadores

Serão considerados como possíveis mediadores da relação entre nutrição na gestação e infância, e carga alostática na idade adulta, variáveis comportamentais, de estado nutricional e composição corporal, tais como:

- Comportamentos em saúde (dieta, atividade física, tabaco, álcool), coletados nos acompanhamentos de 23 e 30 anos.
- ✓ Consumo de álcool: dado coletado através de questionário. Categorizado em nunca; uma vez por mês ou menos; duas a quatro vezes por mês; duas a três vezes por semana; quatro ou mais vezes por semana;
- ✓ Tabagismo: dado coletado através de questionário. Serão considerados como fumantes aqueles que relataram fumar ao menos uma vez por semana;
- ✓ Consumo alimentar: para avaliar o consumo alimentar dos indivíduos será utilizado o Índice de Qualidade da Dieta Revisado (IQD-R) para população brasileira, o qual utilizou como base o Guia Alimentar para a população brasileira 2006 (PREVIDELLI et al., 2011). O IQD-R será obtido através dos dados provenientes do Questionário de Frequência Alimentar (QFA);
- ✓ Atividade física: para a avaliação do nível de atividade física foi utilizado o acelerômetro ActiGraph GT3X+, que mede a aceleração em três eixos (x, y, z) dentro do alcance dinâmico $\pm 8g$ com uma frequência de amostragem fixada em 30 Hz. O aparelho era colocado no braço não dominante e com os pinos voltados para os dedos. O indivíduo recebia orientações sobre a utilização do aparelho, que deveria ser utilizado por 24 horas.
- Estado nutricional e composição corporal aos 30 anos
- ✓ IMC aos 30 anos: obtido através da divisão do peso corporal em quilos pela altura em metros ao quadrado (Kg/m^2);
- ✓ Percentual de gordura corporal (%GC) e massa livre de gordura (MLG): obtidos usando densitometria (DEXA) e ajustados para o peso do indivíduo, que foi aferido pela balança acoplada ao aparelho de pletismografia (BOD POD). Esta variável será analisada de forma contínua.

Análise dos dados

Os dados serão analisados no *software Stata* versão 16.0. Inicialmente será realizada análise descritiva da população estudada, apresentando as proporções e seus respectivos intervalos de confiança para as variáveis categóricas. Para as variáveis contínuas serão avaliadas a distribuição através de histograma e das medidas de tendência central e dispersão.

O desfecho será analisado utilizando duas abordagens: carga alostática em quartil será

avaliada de forma dicotômica e aqueles indivíduos com três ou mais biomarcadores no quartil de risco serão considerados como tendo carga alostática elevada. Além disso, o escore padronizado de carga alostática será analisado de forma contínua. O teste do qui-quadrado será usado na comparação entre proporções, enquanto a análise de variância será usada para comparar médias. Regressão de Poisson, com ajuste robusto da variância, será usada na análise multivariada para o desfecho dicotômico, enquanto para o escore padronizado a regressão linear múltipla será usada. Os potenciais fatores de confusão, apresentados anteriormente, serão incluídos no modelo ajustado de acordo com o DAG (**Figura 6**) (TEXTOR et al., 2017).

Também será realizada análise de mediação, que estimará os efeitos direto e indireto usando a G-fórmula. Comportamentos em saúde, estado nutricional e composição corporal aos 30 anos serão considerados como possíveis mediadores. Serão considerados como fatores de confusão (*base confounders*): idade materna, cor da pele materna, paridade, IMC materno, idade gestacional, tabagismo materno na gestação e renda familiar ao nascer. Como *post-confounders* serão inseridas no modelo nível socioeconômico aos 30 anos.

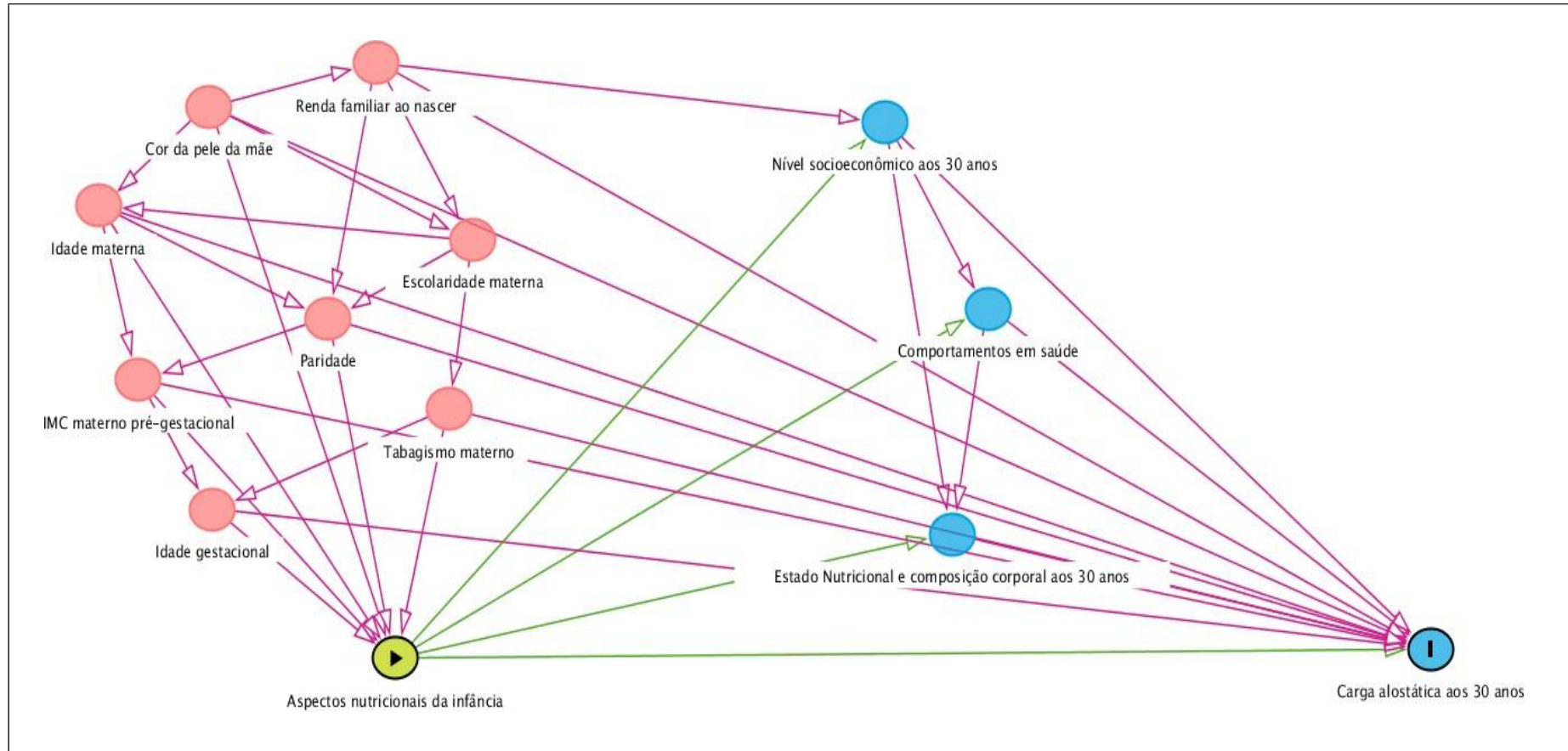


Figura 6. Gráfico acíclico direcionado (DAG), demonstrando o efeito dos aspectos nutricionais precoces sobre a carga alostática. *Base confounders:* destacados em rosa. *Post-confounders:* nível socioeconômico aos 30 anos. As setas verdes representam caminhos causais entre a exposição e o desfecho. Conjunto mínimo de ajustes suficientes para estimar o **efeito total**: Cor da pele da mãe; IMC materno pré-gestacional; Idade gestacional; Idade materna; Paridade; Tabagismo materno. Conjunto mínimo de ajustes suficientes para estimar o **efeito direto**: Comportamentos em saúde; Cor da pele da mãe; Nível socioeconômico aos 30 anos; Estado Nutricional e Composição corporal aos 30 anos; IMC materno pré-gestacional; Idade gestacional; Idade materna; Paridade; Renda familiar ao nascer; Tabagismo materno.

Metodologia do Artigo original 2: Condições socioeconômicas na infância e carga alostática em adultos.

Crítérios de inclusão

Todos indivíduos pertencentes à coorte de nascimento de 1982, com informação sobre a condição socioeconômica no perinatal e que tiveram os componentes do escore de carga alostática avaliados aos 30 anos.

Crítérios de exclusão

Os seguintes critérios de exclusão serão utilizados na avaliação da relação entre condições socioeconômicas na infância e carga alostática na idade adulta:

- Indivíduos com impossibilidade de mensuração dos desfechos (mulheres grávidas no momento da coleta do material biológico);
- Indivíduos que nasceram com malformações congênitas ou síndromes genéticas.

Cálculo de poder

O cálculo do poder estatístico foi realizado considerando um erro alfa de 5% e os dados do acompanhamento aos 30 anos da coorte de 1982. Foi utilizado o programa *Stata* versão 16.0 para realizar os cálculos. Conforme mencionado previamente, informações sobre os biomarcadores coletados aos 30 anos estão disponíveis para 3541 indivíduos.

As exposições de interesse foram coletadas na infância e dentre os participantes que possuem dados para examinar o desfecho, 3525 indivíduos têm informação sobre a renda familiar ao nascer, sendo que 696 nasceram em famílias com renda inferior a um salário mínimo (19,7%). Possuem dados sobre escolaridade materna 3536 indivíduos, sendo que 1143 mães apresentavam entre zero a quatro anos de estudo (32,3%).

Para estimar o poder do estudo em identificar a diferença média de 0,2; 0,5 e 1 desvio-padrão no escore padronizado de carga alostática, apresentado no **Quadro 8**, foi utilizada média de carga alostática padronizada 0 e desvio-padrão 1, de acordo com a literatura (DALY; SUTIN; ROBINSON, 2019).

Também foram realizados cálculos de poder para detectar razão de risco entre expostos e não expostos de apresentar carga alostática elevada definida como ≥ 3 biomarcadores no quartil de risco, **Quadro 9**, adotando-se uma prevalência estimada a partir de estudo que identificou que 25% da população estudada apresentava mais de três biomarcadores alterados (MCGOWAN, 2019).

Quadro 8. Estimativas de poder da amostra para detectar diferença de média em desvio padrão de carga alostática de acordo com exposições socioeconômicas precoces.

Exposição de interesse	Expostos/ não expostos	Diferença de média em DP	Poder
Renda no nascimento (<1 SM x >1 SM)	696/2827	0,2	99,7%
		0,5	100%
		1,0	100%
Escolaridade maternano nascimento (0 a 4 anos de estudo x > 4 anos de estudo)	1143/2393	0,2	99,9%
		0,5	100%
		1,0	100%

Quadro 9. Estimativas de poder da amostra para detectar razões de risco igual a 1,3 e 1,7 de apresentar carga alostática elevada (≥ 3 biomarcadores) de acordo com exposições socioeconômicas precoces.

Exposição de interesse	Expostos/ não expostos	% expostos/ % não expostos	Razão de risco	Poder
Renda no nascimento (<1 SM x >1 SM)	696/2827	25 %/ 20%	1,3	82,7%
		25%/ 15%	1,7	100%
Escolaridade materna no nascimento (0 a 4 anos de estudo x > 4 anos de estudo)	1143/2393	25%/ 20%	1,3	92,2%
		25%/15%	1,7	100%

Principais variáveis e instrumentos de coleta

Variáveis independente

- Renda familiar ao nascer: coletada no estudo perinatal, através de questionário, em cinco categorias de acordo com os salários mínimos vigentes na época (≤ 1 ; 1,1 a 3; 3,1 a 6; 6,1 a 10; >10).
- Escolaridade materna: coletado através de questionário no estudo perinatal, em anos completos.

Potenciais confundidores

Como possíveis fatores de confusão da relação entre situação socioeconômica na infância e carga alostática na idade adulta estão as variáveis:

- Situação conjugal materna: coletada através de questionário no estudo perinatal. Categorizada em: com companheiro e sem companheiro;
- Cor da pele: no estudo perinatal o entrevistador avaliou a cor da pele da mãe e classificou como branca, preta ou parda.

Potenciais mediadores

Serão considerados como possíveis mediadores da relação entre situação socioeconômica na infância e carga alostática na idade adulta, as seguintes variáveis:

- Comportamentos em saúde: descritos anteriormente no item 7.4.4.3;
- Estado nutricional: descrito anteriormente no item 7.4.4.3;
- Nível socioeconômico aos 30 anos: variável criada a partir da combinação de escolaridade e renda na idade adulta.

Potenciais moderadores

Serão considerados como possíveis mediadores da relação entre situação socioeconômica na infância e carga alostática na idade adulta, as seguintes variáveis:

- Renda aos 30 anos: coletada através de questionário e operacionalizada em quintis;
- Escolaridade aos 30 anos: coletada através de questionário e operacionalizada em anos completos de estudo.

Análise dos dados

Os dados serão analisados no *software Stata* versão 16.0. Inicialmente será realizada análise descritiva, apresentando as proporções e seus intervalos de confiança para as variáveis categóricas. Para as variáveis contínuas será avaliada a distribuição através do histograma e medidas de tendência central e dispersão.

O desfecho será analisado utilizando duas abordagens. Carga alostática em quartil, avaliada de forma dicotômica. Os indivíduos com três ou mais marcadores no quartil de risco serão considerados com carga alostática elevada. O escore padronizado de carga alostática será analisado de forma contínua.

O teste do qui-quadrado será usado na comparação entre proporções, enquanto a análise de variância será usada para comparar médias. Regressão de Poisson, com ajuste robusto da variância, será usada na análise multivariada para o desfecho dicotômico, enquanto para o escore padronizado a regressão linear múltipla será empregada.

Os potenciais fatores de confusão, apresentados anteriormente, serão incluídos no modelo ajustado de acordo com o DAG (**Figura 7**) (TEXTOR et al., 2017). Serão realizadas análises estratificadas e empregado o teste de interação para avaliar o possível papel moderador do nível socioeconômico (renda e escolaridade) dos indivíduos na idade adulta.

Também será realizada análise de mediação, para estimar os efeitos direto e indireto

usando a G-fórmula. Os comportamentos em saúde, estado nutricional e nível socioeconômico aos 30 anos serão avaliados como possíveis mediadores na relação da exposição com o desfecho. A situação conjugal e a cor da pele materna serão consideradas como fatores de confusão (*base confounders*). Como *post-confounders* será inserida no modelo a variável de amamentação.

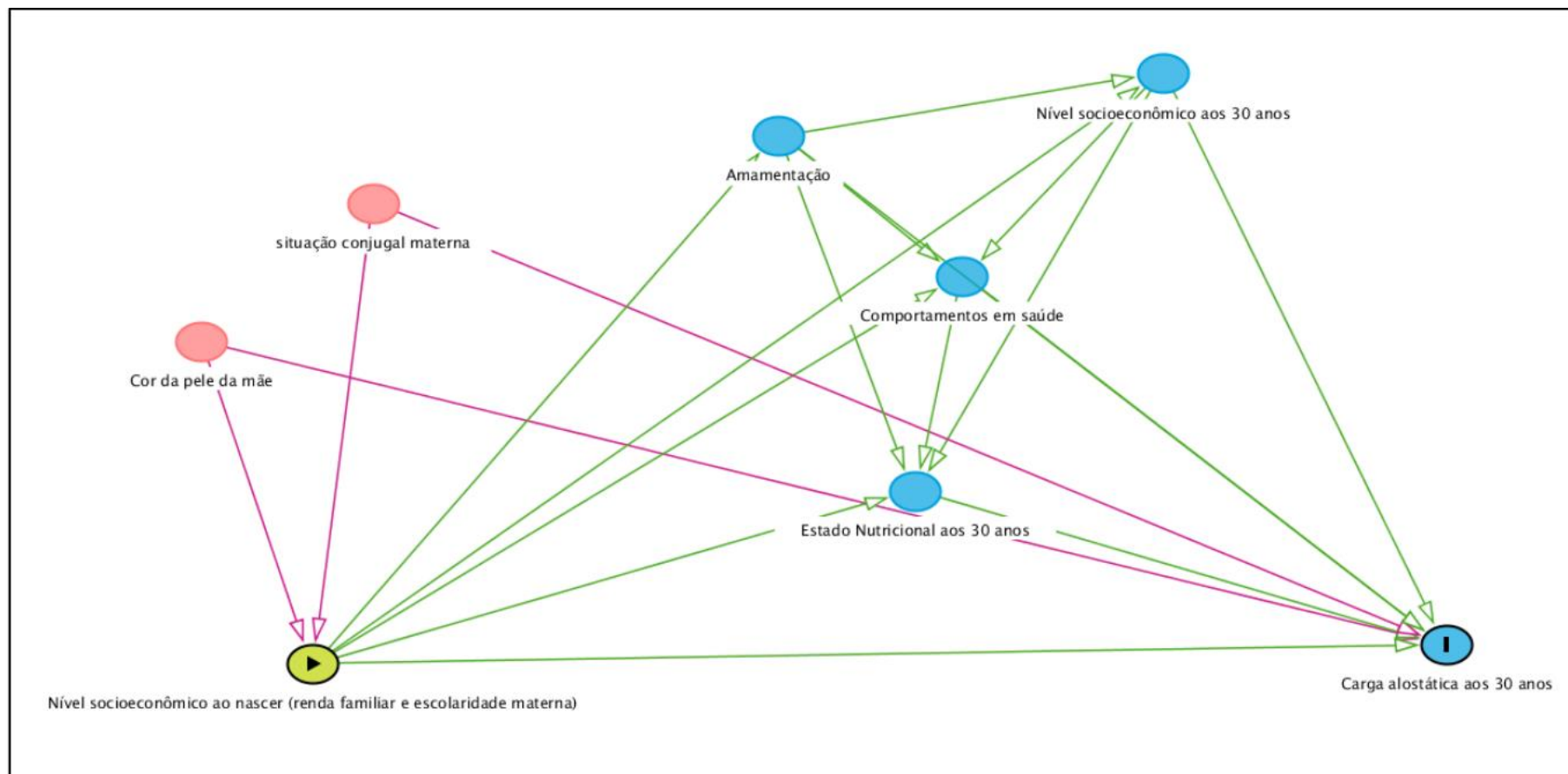


Figura 7. Gráfico acíclico direcionado (DAG), demonstrando o efeito do nível socioeconômico na infância sobre a carga alostática.

Base confounders: destacados em rosa. *Post-confounders:* amamentação. As setas verdes representam caminhos causais entre a exposição e o desfecho. Conjunto mínimo de ajustes suficientes para estimar o **efeito total**: Cor da pele materna; Situação conjugal materna.

Conjunto mínimo de ajustes suficientes para estimar o **efeito direto**: Comportamentos em saúde; Amamentação; Cor da pele da mãe; Nível socioeconômico aos 30 anos; Estado Nutricional aos 30 anos; Situação conjugal materna.

Metodologia da revisão sistemática

Será realizada busca sistemática nas bases de dados *Pubmed*, *Web of Science* e *Lilacs*, utilizados termos de indexação e palavras-chave, listados no **Quadro 10**.

Para a seleção dos artigos será elaborado um protocolo com critérios de inclusão e exclusão, também será avaliada a qualidade dos artigos incluídos. Os dados serão extraídos manualmente por dois revisores independentes, usando um formulário de extração de dados. Os desacordos entre os revisores serão resolvidos por um terceiro revisor.

O protocolo desta revisão sistemática será registrado em uma base de protocolos de revisão sistemáticas a *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO).

Quadro 10. Termos de pesquisa relacionados com a exposição e com o desfecho.

Termos da exposição	Termos do desfecho
Child growth; Growth and development; Body Weight; Body height; Birth weight; Fetal weight; Ideal Body weight; BMI; Body mass index; Body composition; Body size; Nutritional status; Overweight; Obesity	Allostatic load Allostatic overload Allostasis

Crítérios de inclusão

Serão incluídos estudos originais:

- Realizados com adultos;
- Com delineamento de coorte (dados coletados com o objetivo de estudar a relação a longo prazo);
- Publicados em todos os idiomas;
- Sem restrição de período de publicação;
- Com a exposição medida na infância (até 10 anos);
- Com desfecho, escore de carga alostática, medido na idade adulta (entre 19 e 60 anos), composto por biomarcadores de pelo menos três sistemas: cardiovascular, metabólico e imunológico.

Extração dos dados

Para cada estudo que atenda aos critérios de inclusão, serão extraídas informações sobre as seguintes características:

- Tamanho da amostra;
- Taxa de acompanhamento;
- Idade na avaliação da carga alostática;
- Gênero;
- Biomarcadores usados na medida de carga alostática;
- Análises: se ajustadas para confundimento e as variáveis consideradas possíveis confundidores;
- Se ajustadas para possíveis mediadores;
- Medidas de resultado (RP, RO ou diferença média) e medidas de precisão correspondentes (IC 95% ou DP, EP).

Os artigos serão analisados e, havendo possibilidade, serão agrupados e estimadas medidas de associação combinadas. A possibilidade de viés de publicação será explorada pela construção de gráficos de funil (Begg) e pelo teste de Egger. Heterogeneidade será analisada pelo teste I^2 sendo utilizados modelos aleatórios, caso os testes sugiram heterogeneidade entre os estudos além do esperado pelo acaso. Os dados serão analisados com o auxílio do programa *Stata* versão 16.0 (StataCorp., College Station, USA).

8. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo de coorte de nascimentos de 1982 foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pelotas, em todas as suas submissões. Nas visitas iniciais da coorte de 1982, foi obtido um consentimento informado verbal. Nos demais acompanhamentos foram solicitados consentimentos informados por escrito, conforme preconiza a CONEP.

9. LIMITAÇÕES DO PROJETO

A principal limitação deste projeto é a falta de padronização da medida do desfecho.

10. FINANCIAMENTO

Este estudo utilizará dados dos acompanhamentos da coorte de nascimento de 1982, que recebeu os seguintes financiamentos: *Wellcome Trust*; Conselho Nacional de Pesquisa

(CNPq); Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS); *International Development Research Center*; Organização Mundial da Saúde; *Overseas Development Administration*, União Européia; Programa Nacional de Apoio aos Centros de Excelência (PRONEX); Ministério da Saúde do Brasil.

A aluna proponente deste projeto de tese recebe bolsa de doutorado da fundação de financiamento CAPES.

11. CRONOGRAMA

<i>Atividades</i>	<i>Período</i>							
	<i>2019</i>		<i>2020</i>		<i>2021</i>		<i>2022</i>	
	1º	2º	1º	2º	1º	2º	1º	2º
<i>Elaboração do plano de doutorado</i>	X							
<i>Elaboração do projeto de pesquisa</i>		X	X					
<i>Qualificação</i>			X					
<i>Trabalho de campo</i>			X	X	X			
<i>Artigo de revisão</i>			X	X				
<i>1º artigo original</i>				X	X			
<i>2º artigo original</i>					X	X	X	
<i>Defesa</i>								X

12. DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS

Está prevista a divulgação no meio científico, através da publicação dos artigos oriundos do projeto de doutorado em periódicos indexados. Os resultados obtidos no estudo também serão divulgados na imprensa local.

13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAIR, L. S. et al. Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: findings from five birth cohort studies. **The Lancet**, v. 382, n. 9891, p. 525–534, ago. 2013.
- AGOSTI, M. et al. Nutritional and metabolic programming during the first thousand days of life. **La Pediatria Medica e Chirurgica**, v. 39, n. 2, 28 jun. 2017.
- BARBOZA, C. et al. Adverse childhood experiences and physiological wear-and-tear in midlife: Findings from the 1958 British birth cohort. p. 738–746, 2015.
- BARBOZA SOLÍS, C. et al. Mediating pathways between parental socio-economic position and allostatic load in mid-life: Findings from the 1958 British birth cohort. **Social Science & Medicine**, v. 165, p. 19–27, set. 2016.
- BAROUKI, R. et al. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. **Environmental health : a global access science source**, v. 11, p. 42, 27 jun. 2012.
- BECKIE, T. M. A systematic review of allostatic load, health, and health disparities. **Biological research for nursing**, v. 14, n. 4, p. 311–46, out. 2012.
- BOOTH, T. et al. Association of allostatic load with brain structure and cognitive ability in later life. **Neurobiology of aging**, v. 36, n. 3, p. 1390–9, mar. 2015.
- BORRELL, L. N.; DALLO, F. J.; NGUYEN, N. Racial/ethnic disparities in all-cause mortality in U.S. adults: the effect of allostatic load. **Public health reports (Washington, D.C. : 1974)**, v. 125, n. 6, p. 810–6, 2010.
- BUFFARINI, R. et al. Growth across life course and cardiovascular risk markers in 18-year-old adolescents: The 1993 Pelotas birth cohort. **BMJ Open**, v. 8, n. 1, p. 1–8, 2018.
- CALCATERRA, V. et al. Evaluation of Allostatic Load as a Marker of Chronic Stress in Children and the Importance of Excess Weight. **Frontiers in Pediatrics**, v. 7, 7 ago. 2019.
- CASTAGNÉ, R. et al. Allostatic load and subsequent all-cause mortality: which biological markers drive the relationship? Findings from a UK birth cohort. **European Journal of Epidemiology**, v. 33, n. 5, p. 441–458, 23 maio 2018.
- CASTILLO-LAURA, H. et al. Maternal obesity and offspring body composition by indirect methods: a systematic review and meta-analysis. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 10, p. 2073–2092, out. 2015.
- CEDILLO, Y. E. The association between allostatic load and anthropometric measurements among a multiethnic cohort of children. n. December 2018, p. 1–8, 2019.
- CHEN, E. et al. The Great Recession and health risks in African American youth. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 53, p. 234–241, mar. 2016.

CHRISTENSEN, D. S. et al. Early life predictors of midlife allostatic load: A prospective cohort study. p. 1–15, 2018a.

CHRISTENSEN, D. S. et al. Parental socioeconomic position and midlife allostatic load: a study of potential mediators. p. 1–11, 2018b.

DALY, M.; SUTIN, A. R.; ROBINSON, E. Perceived Weight Discrimination Mediates the Prospective Association Between Obesity and Physiological Dysregulation: Evidence From a Population-Based Cohort. **Psychological Science**, v. 30, n. 7, p. 1030–1039, 2019.

DING, Y. Y.; KUHA, J.; MURPHY, M. Multidimensional predictors of physical frailty in older people: identifying how and for whom they exert their effects. **Biogerontology**, v. 18, n. 2, p. 237–252, 2017.

DUONG, M. T. et al. Variation in the Calculation of Allostatic Load Score: Twenty-One Examples from NHANES. p. 1–11, 2018.

ETO, F. N.; MELO, E. C. P.; GRIEP, R. H. Carga alostática na população ELSA-Brasil: desafios metodológicos de mensuração e sua associação com a autoavaliação de saúde /. **Tese (doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2019. 1.**, v. 23, n. 3, p. 2019, 2019.

EVANS, G. W. Childhood poverty and adult psychological well-being. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 113, n. 52, p. 14949–14952, 27 dez. 2016.

EVANS, G. W.; KIM, P. Childhood Poverty and Young Adults ' Allostatic Load: The Mediating Role of Childhood Cumulative Risk Exposure. 2012.

FRIEDMAN, E. M. et al. Early Life Adversity and Adult Biological Risk Profiles. **Psychosomatic Medicine**, v. 77, n. 2, p. 176–185, 2015.

GALE, C. R. et al. Intelligence and socioeconomic position in childhood in relation to frailty and cumulative allostatic load in later life: the Lothian Birth Cohort 1936. p. 576– 582, 2016.

GALLO, L. C. et al. Socioeconomic Adversity, Social Resources, and Allostatic Load Among Hispanic/Latino Youth. **Psychosomatic Medicine**, v. 81, n. 3, p. 305–312, abr.2019.

GBD 2017 DALYS AND HALE COLLABORATORS. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet (London, England)**, v. 392, n. 10159, p. 1859–1922, 2018.

GBD 2017 RISK FACTOR COLLABORATORS. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Stu. **Lancet (London, England)**, v. 392, n. 10159, p. 1923–1994, 2018.

GLUCKMAN, P. D.; HANSON, M. A.; PINAL, C. The developmental origins of adult disease. **Maternal and Child Nutrition**, v. 1, n. 3, p. 130–141, jul. 2005.

GRUENEWALD, T. L. et al. Allostatic load and frailty in older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 57, n. 9, p. 1525–31, set. 2009.

GRUENEWALD, T. L. et al. History of socioeconomic disadvantage and allostatic load in later life. **Social Science & Medicine**, v. 74, n. 1, p. 75–83, jan. 2012.

GUSTAFSSON, P. E. et al. Social and Material Adversity from Adolescence to Adulthood and Allostatic Load in Middle-Aged Women and Men: Results from the Northern Swedish Cohort. p. 117–128, 2012.

GUSTAFSSON, P. E. et al. Life-Course Accumulation of Neighborhood Disadvantage and Allostatic Load: Empirical Integration of Three Social Determinants of Health Frameworks. v. 104, n. 5, p. 904–910, 2014.

GUSTAFSSON, P. E.; JANLERT, U.; WESTERLUND, H. Socioeconomic status over the life course and allostatic load in adulthood: results from the Northern Swedish Cohort. p. 986–992, 2011.

HEIDARI-BENI, M. Early Life Nutrition and Non Communicable Disease. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 1121, p. 33–40, 2019.

HORTA, B. .; VICTORA, C. . Short-term effects of breastfeeding: a systematic review on the benefits of breastfeeding on diarrhoea and pneumonia mortality. **World Health Organization**, p. 1–54, 2013.

HORTA, B. L. et al. Cohort Profile Update: The 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. **International journal of epidemiology**, v. 44, n. 2, p. 441, 441a- 441e, abr. 2015.

HORTA, B. L. et al. Associations of Linear Growth and Relative Weight Gain in Early Life with Human Capital at 30 Years of Age. **Journal of Pediatrics**, v. 182, p. 85- 91.e3, 2017.

HORTA, B. L.; LORET DE MOLA, C.; VICTORA, C. G. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Acta Paediatrica**, v. 104, p. 30–37, dez. 2015.

HWANG, A.-C. et al. Predicting all-cause and cause-specific mortality by static and dynamic measurements of allostatic load: a 10-year population-based cohort study in Taiwan. **Journal of the American Medical Association**, v. 15, n. 7, p. 490–496, jul. 2014.

JOHNSON, S. C.; CAVALLARO, F. L.; LEON, D. A. A systematic review of allostatic load in relation to socioeconomic position: Poor fidelity and major inconsistencies in biomarkers employed. **Social Science & Medicine**, v. 192, p. 66–73, nov. 2017.

JUSTER, R.-P.; MCEWEN, B. S.; LUPIEN, S. J. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 35, n. 1, p. 2–16, set. 2010.

JUSTER, R. et al. Allostatic load and comorbidities: A mitochondrial , epigenetic , and evolutionary perspective. v. 28, p. 1117–1146, 2016.

KARLAMANGLA, A. S. et al. Allostatic load as a predictor of functional decline. MacArthur studies of successful aging. **Journal of clinical epidemiology**, v. 55, n. 7, p. 696–710, jul. 2002.

KARLAMANGLA, A. S.; SINGER, B. H.; SEEMAN, T. E. Reduction in allostatic load in older adults is associated with lower all-cause mortality risk: MacArthur studies of successful aging. **Psychosomatic medicine**, v. 68, n. 3, p. 500–7, 2006.

KIM, J.; LEE, I.; LIM, S. Overweight or obesity in children aged 0 to 6 and the risk of adult metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Nursing**, v. 26, n. 23–24, p. 3869–3880, dez. 2017.

LANGLEY-EVANS, S. C. Nutrition in early life and the programming of adult disease: a review. **Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association**, v. 28 Suppl 1, p. 1–14, jan. 2015.

LEAHY, R.; CREWS, D. E. Physiological dysregulation and somatic decline among elders: modeling, applying and re-interpreting allostatic load. **Collegium antropologicum**, v. 36, n. 1, p. 11–22, mar. 2012.

LI, S. et al. Interpregnancy interval, maternal age, and offspring's BMI and blood pressure at 7 years of age. **Journal of Human Hypertension**, v. 32, n. 5, p. 349–358, 23 maio 2018.

LUDWIG-WALZ, H. et al. Maternal prepregnancy BMI or weight and offspring's blood pressure: Systematic review. **Maternal & Child Nutrition**, v. 14, n. 2, 23 abr. 2018.

MARTORELL, R. Improved nutrition in the first 1000 days and adult human capital and health. **American Journal of Human Biology**, v. 29, n. 2, p. e22952, mar. 2017.

MCCRORY, C. et al. How does socio-economic position (SEP) get biologically embedded? A comparison of allostatic load and the epigenetic clock(s). **Psychoneuroendocrinology**, v. 104, n. February, p. 64–73, 2019.

MCEWEN, B. S. Protective and damaging effects of stress mediators. **The New England Journal of Medicine**, v. 338, p. 171–179, 1998.

MCEWEN, B. S.; GIANAROS, P. J. Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1186, n. 1, p. 190–222, fev. 2010.

MCEWEN, B. S.; PH, D. Allostasis and Allostatic Load: Implications for Neuropsychopharmacology. n. 99, 2000.

MCEWEN, B. S.; SEEMAN, T. Protective and damaging effects of mediators of stress. Elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 896, p. 30–47, 1999.

MCGOWAN, C.; Associations of early life growth with health using an allostatic load

score in young, urban African adults: Birth to Twenty Plus Cohort. 2019.

MERKIN, S. S. et al. Life Course Socioeconomic Status and Longitudinal Accumulation of Allostatic Load in Adulthood: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **American Journal of Public Health**, v. 104, n. 4, p. e48–e55, abr. 2014.

MORENO VILLARES, J. M. et al. [The first 1000 days: an opportunity to reduce the burden of noncommunicable diseases]. **Nutricion hospitalaria**, v. 36, n. 1, p. 218–232, 7 mar. 2019.

OWEN, C. G. Effect of Infant Feeding on the Risk of Obesity Across the Life Course: A Quantitative Review of Published Evidence. **PEDIATRICS**, v. 115, n. 5, p. 1367–1377, 1 maio 2005.

PETERS, A.; MCEWEN, B. S. Neuroscience and Biobehavioral Reviews Stress habituation, body shape and cardiovascular mortality. v. 56, p. 139–150, 2015.

PREVIDELLI, Á. N. et al. Índice de Qualidade da Dieta Revisado para população brasileira. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 4, p. 794–798, ago. 2011.

PULLAR, J. et al. The impact of maternal nutrition on offspring's risk of non-communicable diseases in adulthood: a systematic review. **Journal of Global Health**, v. 9, n. 2, dez. 2019.

RAMIREZ-SILVA, I. et al. Relative Weight Gain Through Age 4 Years Is Associated with Increased Adiposity, and Higher Blood Pressure and Insulinemia at 4-5 Years of Age in Mexican Children. **The Journal of nutrition**, v. 148, n. 7, p. 1135–1143, 2018.

RIBEIRO, A. I. et al. Neighbourhood socioeconomic deprivation and allostatic load: a multi-cohort study. n. November 2018, p. 1–11, 2019.

ROBERTSON, T. et al. The role of material, psychosocial and behavioral factors in mediating the association between socioeconomic position and allostatic load (measured by cardiovascular, metabolic and inflammatory markers). **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 45, p. 41–49, mar. 2015.

ROBERTSON, T.; BEVERIDGE, G.; BROMLEY, C. Allostatic load as a predictor of all-cause and cause-specific mortality in the general population: Evidence from the Scottish Health Survey. **PLOS ONE**, v. 12, n. 8, p. e0183297, 16 ago. 2017.

ROBERTSON, T.; POPHAM, F.; BENZEVAL, M. Socioeconomic position across the lifecourse & allostatic load: data from the West of Scotland Twenty-07 cohort study. **BMC Public Health**, v. 14, n. 1, p. 184, 20 dez. 2014.

SEEMAN, T. E. et al. Price of Adaptation- Allostatic Load and its health consequences. **Arch Intern Med**, v. 157, 1997.

SEEMAN, T. E. et al. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 98, n. 8, p. 4770–4775, 10 abr. 2001.

SILVEIRA, M. F. et al. Low birthweight and preterm birth: trends and inequalities in

four population-based birth cohorts in Pelotas, Brazil, 1982–2015. **International Journal of Epidemiology**, v. 48, n. Supplement_1, p. i46–i53, 1 abr. 2019.

SUVARNA, B. et al. Health risk behaviours and allostatic load: A systematic review. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 108, n. December 2019, p. 694–711, 2020.

TEXTOR, J. et al. Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package ‘dagitty’. **International Journal of Epidemiology**, p. dyw341, 15 jan. 2017.

TOMASDOTTIR, M. O. et al. Self Reported Childhood Difficulties, Adult Multimorbidity and Allostatic Load. A Cross-Sectional Analysis of the Norwegian HUNT Study. **PLOS ONE**, v. 10, n. 6, p. e0130591, 18 jun. 2015.

TURNER, R. J.; THOMAS, C. S.; BROWN, T. H. Childhood adversity and adult health: Evaluating intervening mechanisms. **Social Science & Medicine**, v. 156, p. 114–124, maio 2016.

VAN DEURZEN, I.; VANHOUTTE, B. A Longitudinal Study of Allostatic Load in Later Life: The Role of Sex, Birth Cohorts, and Risk Accumulation. **Research on Aging**, v. 41, n. 5, p. 419–442, 22 jun. 2019.

VASUNILASHORN, S.; KIM, J. K.; CRIMMINS, E. M. International Differences in the Links between Obesity and Physiological Dysregulation: The United States , England , and Taiwan. v. 2013, 2013.

VICTORA, C. G. et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. **The Lancet**, v. 371, n. 9609, p. 340–357, jan. 2008.

VICTORA, C. G. et al. Association between breastfeeding and intelligence, educational attainment, and income at 30 years of age: A prospective birth cohort study from Brazil. **The Lancet Global Health**, v. 3, n. 4, p. e199–e205, 2015.

VICTORA, C. G.; BARROS, F. C. Cohort Profile: The 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. **International Journal of Epidemiology**, v. 35, n. 2, p. 237–242, 1 abr. 2006.

WEHRMEISTER, F. C. et al. Hospital admissions in the first year of life: inequalities over three decades in a southern Brazilian city. **International Journal of Epidemiology**, v. 48, n. Supplement_1, p. i63–i71, 1 abr. 2019.

WICKRAMA, K. A. S. et al. The Health Impact of Upward Mobility: Does Socioeconomic Attainment Make Youth More Vulnerable to Stressful Circumstances? **Journal of Youth and Adolescence**, v. 45, n. 2, p. 271–285, 2016.

YAN, J. et al. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta- analysis. **BMC Public Health**, v. 14, n. 1, p. 1267, 13 dez. 2014.

II. MODIFICAÇÕES DO PROJETO

Após a defesa do projeto de pesquisa, algumas modificações foram realizadas. Abaixo, estão detalhadas as alterações feitas no título e em cada artigo.

Alterações dos artigos

O artigo original 1 previsto como: Condições do nascimento, alimentação e crescimento na infância e carga alostática na idade adulta passou a ser “*Birth conditions, nutritional status in childhood and cardiometabolic risk factors at 30 years of age: a cohort study.*”

O artigo original 2 previsto como: Condições socioeconômicas na infância e carga alostática na idade adulta passou a ser “*Socioeconomic status from childhood to adulthood and cardiovascular risk factors in Brazilian birth cohorts.*”

O artigo de revisão previsto como: Determinantes precoces da carga alostática em adultos passou a ser “Associação da posição socioeconômica na infância com níveis de lipídios no sangue em adultos: uma revisão sistemática.”

Foi planejado realizar análises agrupando os biomarcadores para compor a carga alostática, no entanto ao realizar as análises preliminares observamos que os resultados dependiam da escolha dos biomarcadores e optamos por avaliar de que forma os preditores precoces atuam, avaliando individualmente os marcadores normalmente incluídos na carga alostática.

Como observamos associações interessantes dos preditores precoces e contemporâneos com marcadores de níveis de lipídios no sangue, nos artigos originais, optamos por avaliar sistematicamente as evidências sobre a associação da posição socioeconômica na infância com níveis de lipídios na idade adulta.

Alterações do título da tese

A princípio o título foi definido como: “Preditores precoces de carga alostática em adultos na Coorte de 1982, Pelotas/ RS.”

Com o intuito de melhor compreender os temas abordados nos artigos da tese o modificamos para: Preditores precoces de múltiplos fatores de risco metabólico em adultos.

III. RELATÓRIO SOBRE A PREPARAÇÃO PARA O TRABALHO DE CAMPO

O trabalho de campo previsto para a doutoranda seria realizado na Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1982 - acompanhamento dos 38 anos de idade. A coleta de dados teria início entre julho e setembro de 2020. Porém, em decorrência da pandemia por COVID-19, a partir de março de 2020, houve a suspensão do acompanhamento. A nova data para início das coletas foi em 2022. A preparação do trabalho de campo teve início em dezembro de 2019 com reuniões para a discussão de instrumentos a serem utilizados no questionário para a coleta de dados. A equipe contou com alunos de doutorado, pós-doutorado e professores.

A doutoranda Vânia Pereira Oliveira foi responsável pela revisão/elaboração dos blocos dos questionários sobre sono, saúde da mulher e segunda geração, participou da tradução para o inglês do dicionário da coorte de 1982 do estudo de 30 anos. Além disso, a discente também participou da capacitação inicial da equipe para o trabalho de campo.

IV. ARTIGOS

Essa seção é composta de três artigos originais

ARTIGO 1

Birth conditions, nutritional status in childhood and cardiometabolic risk factors at 30 years of age: a cohort study.

O artigo está aceito para publicação na revista Cadernos de Saúde Pública
Normas: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/submissao/instrucao-para-autores>

Birth conditions nutritional status in childhood associated with cardiometabolic risk factors at 30 years of age: a cohort study

Vânia Pereira Oliveira, MSc^{1*}

<http://orcid.org/0000-0001-7240-0992>

Mariane da Silva Dias, PhD¹

<http://orcid.org/0000-0003-4995-4748>

Natália Peixoto Lima, PhD¹

<http://orcid.org/0000-0002-7181-3717>

Bernardo Lessa Horta, PhD¹

<http://orcid.org/0000-0001-9843-412X>

¹ Federal University of Pelotas - Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, RS, Brazil.

***Corresponding author:**

Vânia Pereira Oliveira

Universidade Federal de Pelotas

Rua Marechal Deodoro, 1160 (3º andar), CEP: 96020-220, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil.

Tel/fax: +55 (53) 3284-1300

E-mail: vania_svp@hotmail.com

Abstract:

This study aimed to assess the association of birth conditions, nutritional status, and childhood growth with cardiometabolic risk factors at 30 years of age. We also evaluated whether body mass index (BMI) at 30 years mediated the association of weight gain in childhood with cardiometabolic risk factors. This is a prospective cohort study that included all live births in 1982 in hospitals in the city of Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil, whose families lived in the urban area. Mothers were interviewed at birth, and participants were followed at different ages. For our analyses, we used data on weight and height collected at birth, 2 and 4 years and cardiovascular risk factors at 30 years. Multiple linear regressions were performed to obtain adjusted coefficients and G-formula for mediation analysis. Relative weight gain in childhood, despite the age, was positively related to mean arterial pressure, whereas relative weight gain in late childhood was positively associated with carotid intima-media thickness, pulse wave velocity, triglycerides, non-HDL cholesterol, plasma glucose, and C-reactive protein. BMI in adulthood captured the total effect of relative weight gain in the period between 2 and 4 years on carotid intima-media thickness, triglycerides, non-HDL cholesterol, and C-reactive protein. Our findings reinforce the evidence that rapid relative weight gain after 2 years of age may have long-term consequences on the risk of metabolic and cardiovascular disorders.

Keywords: Nutritional Status; Growth; Cardiometabolic Risk Factors; Cohort Studies

INTRODUCTION

Noncommunicable diseases are the leading cause of death worldwide, being responsible for about 40 million deaths every year.¹ About 77% of the deaths from these diseases occur in low-and middle-income countries.¹ Evidence suggests that the development of noncommunicable diseases may be programmed by early life exposures, such as birth weight, nutritional status and childhood growth.²⁻⁶

Poor nutritional status in early childhood would be negatively associated with human capital, whereas rapid growth would increase the risk of noncommunicable diseases.⁷⁻⁹ However, most of the early studies on the long-term consequences of childhood growth have assessed the effect of weight gain.¹⁰ Because weight gain is related to linear growth and changes in soft tissue, it is important to disentangle the effect of linear growth from weight gain relative to linear growth. Moreover, it is also important to assess the impact of the timing of growth. It has been reported that growth in early childhood would be positively associated with performance in intelligence tests, and this association would be stronger for linear growth. On the other hand, growth in the middle of childhood would not have an impact on human capital. Concerning, noncommunicable diseases, evidence suggests that faster relative weight gain would be positively associated with an increased risk of obesity, coronary heart disease, type 2 diabetes, and hypertension.^{8,11-13}

Most of the studies on the long-lasting consequences of childhood growth have not evaluated the effect of the timing, as well as the effect of linear growth has not been disentangled from that of weight gain independent of linear growth. And to our knowledge, the mediating role of body mass index in adulthood in the association of conditional relative weight gain in childhood with cardiometabolic risk factors in adulthood has not been evaluated. This study was aimed at assessing the association of birth conditions, nutritional status and growth in childhood with cardiometabolic risk factors at 30 years of age, and to examine whether the association between relative weight gain and cardiometabolic risk factors was mediated by body mass index in adulthood.

METHODOLOGY

In 1982, the maternity hospitals located in Pelotas, a southern Brazilian city, were daily visited, and those live births whose families lived in the urban area of the city (N=5914) were examined and their mothers interviewed soon after delivery. These subjects have been prospectively followed up on several occasions, and further details on the study methodology have been published elsewhere.^{14,15}

In 1984 and 1986, all households located in the urban area of the city were visited in search of the cohort members, and 5161 and 4979 individuals were evaluated, respectively. From June 2012 to February 2013, we tried to follow the whole cohort and the study participants were invited to visit the research clinic to be interviewed, examined, and donate a random blood sample. In this study, pregnant women were excluded.

Outcomes

At 30 years, the following cardiometabolic risk factors were assessed:

- Blood pressure was measured twice on the left arm, using an automatic device (Omron HEM 705C PINT) with a cuff specific for obese subjects, and the mean of these measurements was used in the analyses. Mean arterial pressure was estimated as $1/3$ systolic blood pressure + $2/3$ diastolic blood pressure.¹⁶
- Carotid intima media thickness (IMT) was measured at the posterior wall of the right and left common carotid arteries in longitudinal planes using ultrasound imaging. A 10-mm-long section of the common carotid artery was imaged proximal to the carotid bulb. Image data were analyzed using the Carotid Analyzer for Research (Medical Imaging Applications, MIA-LLC), that automatically calculated the mean value of 90 measurements (frames) taken in the 10-mm-long section studied.
- Pulse wave velocity (PWV) was assessed using the Sphygmocor® system (Atcor Medical, Version 9.0, Sydney, Australia), a noninvasive device, which measures the PWV with a tonometric transducer.
- Serum glucose was measured using the colorimetric enzyme assay with K082 Glucose Monoreagente kits (Bioclin®, Brazil).
- High-sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP) was measured using the automated turbidimetry technique with a BS 380 (Shenzhen-Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd®, China) chemical analyzer.
- Total cholesterol (TC), HDL-cholesterol (HDL-c), and triglycerides were processed through automatic enzymatic colorimetric methods in a chemistry analyzer (BS-380, Mindray, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd, China).

Women who used oral contraceptives were excluded from CRP analyses because oral contraceptives increase CRP levels.¹⁷ Those participants who were using hypoglycemic agents were excluded from the analyses of glucose. For blood pressure, we excluded those subjects who were using of antihypertensive drugs whereas those who reported the intake of statins were excluded from the analyses on lipid profile.

Early-life exposures

Birth weight was assessed by the hospital staff using pediatric scales (Filizola, São Paulo, Brazil) that were periodically calibrated by the research team. Gestational age was estimated based on the date of the last menstrual period, and birth weight for gestational age z-scores were assessed using the Williams reference population.¹⁸

At 2 (1984) and 4 years of age (1986), cohort members were weighted to the nearest 0.1 Kg using portable calibrated scales (CMS Weighing Equipment Ltd, London, UK) and portable stadiometers were used to assess length/height to the nearest 0.1 cm. Weight-for-length/height (WHZ), body-mass-index-for-age (BMI) and height/length-for-age z-scores (HAZ) according to age and sex were estimated using the World Health Organization (WHO) growth standards.¹⁹

Conditional growth was assessed by regressing current size (weight or length/height) on earlier measures of weight and length/height, and standardized residuals were derived by sex. Conditional variables express how a child deviates from its expected height or weight, based on its previous measures and the growth of the studied population of the same sex. At each time point, the conditional variable represents growth during a time interval. For example, conditional relative weight at 2 years of age represents the relative weight gain from birth to 2 years of age; the conditional variable at 4 years of age represents the height or relative weight gain from 2 to 4 years of age. To estimate conditional height, current length or height was regressed on previous weight and length. Therefore, conditional length at 2 years of age was estimated by regressing length-for-age z-scores at 2 years of age on birth weight. In contrast, conditional relative weight was estimated from length/height at that age and previous measures of length/height and weight. Thus, conditional relative weight at 2 years of age was derived by regressing weight at 2 years of age on birth weight and length at 2 years of age.^{8,9}

Confounders and mediator

Family income at birth assessed the total income earned by the family members in the month before the interview. Maternal schooling at birth was assessed in complete years of schooling. Maternal skin color was evaluated by the interviewer in the perinatal study and categorized into two groups (white/ non-white). Those mothers who reported any smoking in the pregnancy were considered as smokers. Maternal height was measured at the hospital in the perinatal study, using portable stadiometers and pre-pregnancy weight was obtained from the antenatal care card or reported by the mother. Information on breastfeeding duration and age at introduction of weaning foods was gathered in the 1984 and 1986 visits, and we used the information closest to the age of weaning to minimize recall bias.

Body mass index at 30 years, a possible mediator, was assessed in the 2012/13 follow-up visit. Weight was measured to the nearest 0.1 kg using a scale coupled to BodPod

(COSMED) and height with a portable stadiometer (SECA 240; SECA), the BMI was calculated by dividing the weight by the square height (kg/m^2).

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using Stata software version 16. We checked the distribution of variables and those that clearly showed asymmetry - Triglycerides and C-reactive protein - underwent logarithmic transformation and performed robust regression. ANOVA was used to compare means and multiple linear regression to obtain estimates that were adjusted for confounders (maternal education, family income at birth, maternal skin color, maternal smoking during pregnancy, parity, maternal pre-pregnancy body mass index, gestational age, maternal age). Estimates on the associations of nutritional status in childhood and conditional growth were further adjusted to breastfeeding duration. Furthermore, for conditional length gain from birth to 2 years of age, analyses were also adjusted for birth weight according to gestational age z-score, whereas for conditional relative weight gain from birth to 2 years of age, we also controlled for birth weight and conditional length gain from 0 to 2 years of age, for conditional length gain from 2 to 4 years of age, birth weight and conditional variables from 0 to 2 years of age were also included in the regression model, and for relative weight gain from 2 to 4 years of age, length gain from 2 to 4 years of age was further included in the model. Conditional relative weight and conditional height variables are not correlated to each other and hence they were included together in linear regression models without collinearity concerns.^{8,9}

The covariates included in the models were selected a priori following a conceptual model based on the literature. In addition to verifying the correlation between the variables included in the models, the variance inflation factor (VIF) was also verified for each of the regression models and there was a low possibility of multicollinearity in the models. For ordinal variables, comparisons were based on tests of heterogeneity and linear trend, and the one with the lower P-value was presented. Residue analysis were performed and presented as **supplementary material**. In general, the points are randomly distributed, complying with the assumptions of linearity, normality, and homoscedasticity.

Mediation analysis was carried out using G-formula to decompose the total effect into natural direct and natural indirect effects of conditional relative weight gain from 2 to 4 years of age on metabolic cardiovascular risk factors at age 30. Standard errors for mediation analyses were calculated using bootstrapping with 10000 simulations. Separate models were fitted for each outcome (triglycerides, non-HDL cholesterol, plasma glucose, C-reactive protein, mean arterial pressure, carotid intima media thickness, pulse wave velocity and glomerular filtration

rate) and mediator (body mass index at 30 years of age). All models were adjusted for base confounders (family income, maternal schooling and maternal age at birth, maternal skin color, parity, maternal smoking during pregnancy, pre-pregnancy body mass index, birth weight for gestational age, breastfeeding duration, conditional length 0-2, relative conditional weight 0-2 years, and conditional height 2-4 years) and post-confounders (family income at last visit). Before carrying out the mediation analyses, we assessed whether body mass index at adulthood was modifying the associations.

RESULTS

In the 30-year follow-up of the 1982 Pelotas Cohort, 3701 subjects were evaluated, which added to the 325 deaths identified among the cohort participants, represented a follow-up rate of 68.1%. Information on at least one exposure and outcome was available for 3619 individuals. For the conditional growth analysis, information on birth weight, gestational age and nutritional status at 2 and 4 years of age was available for 2479 subjects. **Table 1** shows that about seven of every ten subjects included in the analyses were born in families with an income ≤ 3 minimum wages, 7.2% were low birth weight, and 5.7% preterm. Mean arterial pressure at 30 years was 90.4 mmHg.

Supplementary Table S1 to S4 shows the crude estimates for the associations of birth conditions and nutritional status in early childhood with metabolic cardiovascular risk factors. Unadjusted and adjusted coefficients and statistical significance of associations did not differ markedly with the inclusion of confounders in our models, so we presented adjusted results.

Table 2 shows that after controlling for confounding variables, birth weight and birth weight according to gestational age were negatively associated with mean arterial pressure. Stunting at 2 and 4 years old was associated with higher mean arterial pressure. Height for age z-score at 2 and 4 years old was also associated with pulse wave velocity, but the pattern of association was not clear. Weight-for-height z-score at 2 years old was not associated with arterial pressure, carotid intima media thickness, pulse wave velocity, whereas at 4 years of age a positive association with mean arterial pressure, carotid intima media thickness and pulse wave velocity was observed.

Triglycerides was higher among those subjects who were in the extreme birth weight categories. Height-for-age z-scores at 4 years old was positively associated with triglycerides, and C-reactive protein. Triglycerides and C-reactive protein were higher among those in the extreme categories of weight-for-height at 4 years. Moreover, random blood glucose was higher among those subjects whose weight-for-height z-score was ≥ 2 z-score (**Table 3**).

Table 4 shows that carotid intima media, pulse wave velocity and mean arterial pressure were associated with conditional relative weight gain from 2 to 4 years.

Conditional length and relative weight gain from birth to 2 years of age were not associated with non-HDL cholesterol, glucose, and C-reactive protein. On the other hand, linear growth from 2 to 4 years was positively associated with triglycerides and C-reactive protein, while conditional relative weight gain from 2 to 4 years showed a positive association with triglycerides, non-HDL cholesterol, plasma glucose and C-reactive protein.

Table 5 shows that body mass index at 30 years captured the total effect of relative weight gain from 2 to 4 years old on carotid intima media thickness, triglycerides, non-HDL cholesterol, C-reactive protein, and almost all the association with mean arterial pressure, pulse wave velocity, and plasma glucose. As previously mentioned, the interaction between conditional relative weight at 4 year and body mass index at adulthood was evaluated. We did not observe any evidence of effect modification (p-value for interaction > 0.1)

DISCUSSION

This study was aimed at assessing the association of birth conditions and early growth with metabolic cardiovascular risk factors at age 30. Birth weight was negatively associated with mean arterial pressure. With respect to nutritional status in childhood, length/height in childhood was negatively associated with mean arterial pressure, whereas height-for-age z-score at 4 years old was positively associated with triglycerides, non-HDL cholesterol and C-reactive protein. Weight-for-height at 2 years of age was not associated with the evaluated outcomes, but at 4 years was positively related to blood pressure, carotid intima media, pulse wave velocity, triglycerides, and C-reactive protein. Concerning the association with early growth, poor linear growth in the first two years of life was associated with lower triglycerides, while linear growth from 2 to 4 years old was positively associated with triglycerides, and C-reactive protein. Relative weight gain in childhood, despite the age, was positively related to mean arterial pressure, while in late childhood relative weight gain was positively associated with carotid intima media thickness, pulse wave velocity, triglycerides, non-HDL cholesterol, plasma glucose and C-reactive protein. Mediation analysis showed that body mass index in adulthood is an important mediator of the association of relative weight gain in childhood with cardiometabolic risk factors in early adulthood.

After controlling for confounders, birth weight was negatively associated with mean arterial pressure. A meta-analysis that included 53 studies reported that the odds of hypertension was 30% (OR: 1.30, 95% CI: 1.16–1.46) higher among low birth weight subjects. Because a

negative association was also observed with birth weight according to gestational age, whereas gestational age was not associated with blood pressure, the observed association with blood pressure is probably due to intrauterine growth restriction. Several mechanisms would explain the association of intrauterine growth with hypertension, including chronic kidney disease, endothelial, vascular and metabolic abnormalities.^{20,21}

With respect to nutritional status in childhood, stunting at 2 and 4 years and poor linear growth in the first two years of life were associated with higher mean arterial pressure. On the other hand, height-for-age z-score at 4 years of age showed a positive association with triglycerides, non-HDL cholesterol and C-reactive protein. Triglycerides and C-reactive protein were higher among those subjects who presented growth acceleration from 2 to 4 years. A positive association of height-for-age z-score and linear growth in childhood with blood pressure has been previously reported.^{13,22–25} Although in some cases the association of linear growth with blood pressure decreased the magnitude of the association, after controlling for adolescent or adult body size.^{13,23} With respect to blood lipids, Cheng *et al.* reported that height gain in childhood was negatively related with HDL and positively with triglycerides at 17.5 years.²⁵ In the Vellore cohort, faster linear growth between birth and 3 months of age was positively associated with total cholesterol and triglyceride in men, and higher blood pressure in women, for linear growth between 3 months and 6.5 years of age, a positive association with blood pressure, and diastolic blood pressure was observed among women. Linear growth from 6.5 to 15 years of age was positively associated with blood pressure in both sexes, whereas an association with total cholesterol, and triglycerides was only reported in men. Positive associations between height or height gain and blood pressure, cholesterol, and triglycerides were less consistent and mostly explained by adult size, although the associations of blood pressure with linear growth 6.5–15 years of age, and of cholesterol with linear growth 0–3 months of age and 6.5–15 years of age in men remained statistically significant after adjustment for adult size.¹³

Concerning the negative consequences of relative weight gain in childhood, our findings are consistent with previous studies that have reported that faster relative weight gain, mainly in late childhood, is associated with the development of metabolic cardiovascular risk factors at adolescence and adulthood,^{8,11,13,25,26} and this association could be due to the association of weight gain in childhood with fat mass and central adiposity in adulthood.^{12,26,27} Findings from five low- and middle-income countries suggest that weight trajectories in the first 2 years of life are more strongly associated with adult lean mass than with fat mass, while weight gain between 2 and 4 years is related to fat mass.¹² Indeed, França *et al.* investigated in this cohort the

association of size at birth, linear growth and relative weight gain from birth to adulthood with visceral and subcutaneous abdominal fat thickness at 30 years of age and showed that conditional relative weight gain beyond 2 years was positively associated with visceral and subcutaneous abdominal fat thicknesses at 30 years.²⁸ Our mediation analyses showed that body mass index at adulthood explained the association of relative weight gain in late childhood with metabolic cardiovascular risk factors.

This study has several strengths, such as a large sample size, and anthropometric measurements that were carried out at different time points in childhood. The cohort has been prospectively followed since birth and anthropometric measurements have been carried out by a trained staff with the use of standardized methods, decreasing measurement error. Moreover, the conditional growth analysis enabled us to examine the independent effects of weight and height gains at different age periods. Conditional variables are uncorrelated and expressing them as z-scores allow direct comparison of coefficients within regression models. To our knowledge, we are the first study to assess the mediating role of contemporary nutritional status.

Linear growth in early childhood is positively associated with human capital in adulthood, and reduces morbidity and mortality risk in late childhood,⁷⁻⁹ and our findings show that early linear growth is not related to most of the metabolic risk factors. On the other hand, consistent with previously published studies, faster relative weight gain in late childhood was associated with cardiometabolic risk factors, and this association was mediated by body mass index at adulthood. Our data support the current focus on promoting improved nutrition and linear growth in the first 1000 days of life and reinforce the importance of preventing rapid relative weight gain after 2 years of age. We emphasize the need for programs to control excess weight for the prevention of cardiovascular diseases, in order to reduce morbidity and mortality in adult life.

ETHICAL STANDARDS

The current study was carried out according to the guidelines established in the Declaration of Helsinki, and all procedures involving human subjects were approved by Research Ethics Committee of the College of Medicine, Federal University of Pelotas.

REFERENCES

1. Organization WH. *Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013-2020*. World Health Organization <https://apps.who.int/iris/handle/10665/94384>
2. Gluckman PD, Hanson MA, Pinal C. The developmental origins of adult disease. *Matern Child Nutr*. 2005;1(3):130-141. doi:10.1111/j.1740-8709.2005.00020.x
3. Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environ Health*. 2012;11:42. doi:10.1186/1476-069X-11-42
4. Langley-Evans SC. Nutrition in early life and the programming of adult disease: a review. *J Hum Nutr Diet*. 2015;28 Suppl 1:1-14. doi:10.1111/jhn.12212
5. Wells JCK. The capacity-load model of non-communicable disease risk: Understanding the effects of child malnutrition, ethnicity and the social determinants of health. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(5):688-697. doi:10.1038/s41430-018-0142-x
6. Wells JC, Sawaya AL, Wibaek R, et al. The double burden of malnutrition: aetiological pathways and consequences for health. *Lancet*. 2020;395(10217):75-88. doi:10.1016/S0140-6736(19)32472-9
7. Victora CG, Adair L, Fall C, et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet*. 2008;371(9609):340-357. doi:10.1016/S0140-6736(07)61692-4
8. Adair LS, Fall CHD, Osmond C, et al. Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: Findings from five birth cohort studies. *Lancet*. 2013;382(9891):525-534. doi:10.1016/S0140-6736(13)60103-8
9. Horta BL, Victora CG, de Mola CL, et al. Associations of Linear Growth and Relative Weight Gain in Early Life with Human Capital at 30 Years of Age. *J Pediatr*. 2017;182:85-91.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2016.12.020
10. Woo JG. Infant Growth and Long-term Cardiometabolic Health: a Review of Recent

Findings. *Curr Nutr Rep.* 2019;8(1):29-41. doi:10.1007/s13668-019-0259-0

11. Buffarini R, Restrepo-Méndez MC, Silveira VM, et al. Growth across life course and cardiovascular risk markers in 18-year-old adolescents: The 1993 Pelotas birth cohort. *BMJ Open.* 2018;8(1):1-8. doi:10.1136/bmjopen-2017-019164
12. Kuzawa CW, Hallal PC, Adair L, et al. Birth weight, postnatal weight gain, and adult body composition in five low and middle income countries. *Am J Hum Biol.* 2012;24(1):5-13. doi:10.1002/ajhb.21227
13. Antonisamy B, Vasan SK, Geethanjali FS, et al. Weight Gain and Height Growth during Infancy, Childhood, and Adolescence as Predictors of Adult Cardiovascular Risk. *J Pediatr.* 2017;180:53-61.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2016.09.059
14. Horta BL, Gigante DP, Gonçalves H, et al. Cohort Profile Update: The 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Int J Epidemiol.* 2015;44(2):441, 441a-441e. doi:10.1093/ije/dyv017
15. Victora CG, Barros FC. Cohort Profile: The 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Int J Epidemiol.* 2006;35(2):237-242. doi:10.1093/ije/dyi290
16. Sesso HD, Stampfer MJ, Rosner B, et al. Systolic and diastolic blood pressure, pulse pressure, and mean arterial pressure as predictors of cardiovascular disease risk in men. *Hypertension.* 2000;36(5):801-807. doi:10.1161/01.HYP.36.5.801
17. Nazmi A, Oliveira IO, Victora CG. Correlates of C-reactive protein levels in young adults: A population-based cohort study of 3827 subjects in Brazil. *Brazilian J Med Biol Res.* 2008;41(5):357-367. doi:10.1590/S0100-879X2008000500003
18. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol.* 1982;59(5):624-632. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7070736>
19. de Onis M, Onyango A, Borghi E, et al. Worldwide implementation of the WHO Child Growth Standards. *Public Health Nutr.* 2012;15(9):1603-1610. doi:10.1017/S136898001200105X

20. Mericq V, Martinez-Aguayo A, Uauy R, Iñiguez G, Van der Steen M, Hokken-Koelega A. Long-term metabolic risk among children born premature or small for gestational age. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(1):50-62. doi:10.1038/nrendo.2016.127
21. Nordman H, Jääskeläinen J, Voutilainen R. Birth Size as a Determinant of Cardiometabolic Risk Factors in Children. *Horm Res Paediatr*. 2020;93(3):144-153. doi:10.1159/000509932
22. Buffarini R, Restrepo-Méndez MC, Silveira VM, et al. Growth across life course and cardiovascular risk markers in 18-year-old adolescents: The 1993 Pelotas birth cohort. *BMJ Open*. 2018;8(1):1-8. doi:10.1136/bmjopen-2017-019164
23. Menezes AMB, Hallal PC, Dumith SC, et al. Adolescent blood pressure, body mass index and skin folds: Sorting out the effects of early weight and length gains. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66(2):149-154. doi:10.1136/jech.2010.124842
24. Haugaard LK, Baker JL, Perng W, et al. Growth in total height and its components and cardiometabolic health in childhood. *PLoS One*. 2016;11(9):1-15. doi:10.1371/journal.pone.0163564
25. Cheng TS, Leung GM, Hui LL, et al. Associations of growth from birth to puberty with blood pressure and lipid profile at ~17.5 years: evidence from Hong Kong's "Children of 1997" birth cohort. *Hypertens Res*. 2019;42(3):419-427. doi:10.1038/s41440-018-0170-x
26. de Kroon MLA, Renders CM, van Wouwe JP, van Buuren S, Hirasing RA. The terneuzen birth cohort: BMI change between 2 and 6 years is most predictive of adult cardiometabolic risk. *PLoS One*. 2010;5(11):1-6. doi:10.1371/journal.pone.0013966
27. Kim J, Lee I, Lim S. Overweight or obesity in children aged 0 to 6 and the risk of adult metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs*. 2017;26(23-24):3869-3880. doi:10.1111/jocn.13802
28. Araújo De França G V., Lucia Rolfe E De, Horta BL, et al. Associations of birth weight, linear growth and relative weight gain throughout life with abdominal fat depots in adulthood: The 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Obes*. 2016;40(1):14-21. doi:10.1038/ijo.2015.192

Table 1 Characteristics of the studied population.

Characteristics	Sample (N = 3,619) *	
	n	%
Gender	3,619	
Man	1,773	49.0
Woman	1,846	51.0
Maternal schooling (years)	3,615	
0-4	1,166	32.3
5-8	1,553	43.0
9-11	398	11.0
≥ 12	498	13.8
Maternal skin color	3,618	
White	2,970	82.1
Nonw-White	648	17.9
Family income at birth (minimum wages)	3,603	
≤ 1	714	19.8
1.1-3	1,782	49.5
3.1-6	702	19.5
6.1-10	217	6.0
> 10	188	5.2
Gestational age (weeks)	2,916	
< 37	165	5.7
37-38	643	22.0
> 39	2,108	72.3
Birth weight (g)	3,619	
< 2,500	261	7.2
2,500-2,999	860	23.8
3,000-3,499	1,364	37.7
≥ 3,500	1,134	31.3
	n	Mean (SD)
Mean arterial pressure (mmHg)	3,535	90.4 (10.03)
Carotid intima-media thickness (μm)	2,997	5,832.7 (231.6)
Non-HDL cholesterol (mg/dL)	3,515	132.4 (35.9)
Glomerular filtration rate (mL/minutes/per 1.73m ²)	3,530	129.5 (31.4)
Pulse wave velocity (m/s)	1,572	6.4 (1.1)
Plasma glucose (mg/dL)	3,518	89.2 (24.7)
	n	Geometric mean (IQR)
Triglycerides (mg/dL)	3,515	4.55 (4.20; 4.96)
C-reactive protein (mg/dL)	2,340	0.33 (-0.51; 1.22)

IQR: interquartile range; SD: standard deviation.

* Individuals included in the analyses with information for at least one exposure of interest and outcome assessed at age 30.

Table 2 Mean arterial pressure, carotid intima-media thickness, pulse wave velocity, and glomerular filtration rate at 30 years, according to birth conditions and nutritional status. Crude analyses.

	Mean arterial pressure		Carotid intima-media thickness		Pulse wave velocity	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Gestational age (weeks)	2,916	p = 0.5073	2,448	p = 0.5831	1,251	p = 0.1965
< 37	165	90.79 (10.23)	136	5,833.8 (229.99)	75	6.21 (1.01)
37-38	643	91.15 (10.62)	548	5,840.0 (239.09)	278	6.41 (1.04)
> 39	2,108	90.62 (10.04)	1,764	5,828.7 (219.9)	898	6.44 (1.13)
Birth weight according to gestational age (z-score)	2,915	p = 0.5269	2,447	p = 0.1316	1,251	p = 0.7726
< -1.28	417	90.91 (10.51)	345	5,837.5 (234.92)	179	6.38 (1.06)
-1.28/0	1,293	90.93 (10.24)	1,070	5,821.2 (214.94)	540	6.44 (1.05)
> 0	1,205	90.50 (10.00)	1,032	5,840.3 (231.26)	532	6.42 (1.16)
Birth weight (g)	3,619	p = 0.7971	3,011	p = 0.2057	1,576	p = 0.9805
< 2,500	261	90.83 (10.76)	203	5,829.0 (243.17)	119	6.38 (0.98)
2,500-2,999	860	90.76 (10.16)	684	5,828.5 (229.21)	375	6.43 (1.07)
3,000-3,499	1,364	90.57 (10.36)	1,150	5,825.4 (232.02)	583	6.42 (1.10)
≥ 3,500	1,134	90.98 (10.19)	974	5,845.9 (231.14)	499	6.43 (1.14)
Height/length-for-age z-scores – 2 years	3,319	p = 0.1210	2,759	p = 0.5388	1,459	p = 0.0934
≤ -2	428	90.50 (10.38)	356	5,831.89 (217.25)	206	6.49 (1.02)
-2/-1	825	90.68 (10.32)	668	5,840.97 (268.38)	355	6.37 (1.06)
-1/1	1,813	92.23 (10.16)	1,522	5,827.67 (220.14)	790	6.40 (1.14)
≥ 1	253	92.23 (11.28)	213	5,845.08 (221.86)	108	6.65 (0.99)
Height/length-for-age z-scores – 4 years	3,251	p = 0.0004	2,709	p = 0.1214	1,423	p = 0.0109
≤ -2	345	90.54 (10.29)	278	5,838.42 (246.30)	158	6.47 (1.03)
-2/-1	846	89.93 (10.31)	701	5,827.85 (235.95)	377	6.36 (1.03)
-1/1	1,842	90.97 (10.22)	1,548	5,830.08 (225.64)	799	6.42 (1.14)
≥ 1	218	93.15 (10.48)	182	5,871.69 (244.81)	89	6.78 (1.08)
Weight-for-length/height z-scores – 2 years	3,318	p = 0.2194	2,758	p = 0.1143	1,459	p = 0.3320
≤ -1	168	90.83 (8.82)	138	5,821.84 (205.31)	71	6.56 (1.23)
-1/1	2,060	90.58 (10.63)	1,714	5,825.55 (227.12)	913	6.40 (1.09)
1/2	848	90.75 (10.03)	703	5,848.11 (249.39)	371	6.45 (1.02)
≥ 2	242	92.05 (9.63)	203	5,848.48 (232.68)	104	6.56 (1.32)
Weight-for-length/height z-scores – 4 years	3,249	p < 0.0001	2,708	p = 0.0019	1,423	p = 0.0021
≤ -1	157	90.69 (9.56)	125	5,824.25 (235.29)	70	6.48 (1.09)
-1/1	2,114	90.16 (10.07)	1,782	5,821.95 (218.50)	903	6.37 (1.07)
1/2	757	91.88 (10.77)	618	5,857.56 (252.48)	339	6.45 (1.06)
≥ 2	221	93.35 (10.65)	183	5,866.05 (274.11)	111	6.79 (1.41)

SD: standard deviation.

Note: analysis of variance (ANOVA).

Table 3 Triglycerides, non-HDL cholesterol, plasma glucose, and C-reactive protein at 30 years, according to birth conditions and nutritional status. Crude analyses.

	Triglycerides		Non-HDL cholesterol		Plasma glucose		C-reactive protein	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Gestational age (weeks)	2,854	p = 0.5866	2,854	p = 0.3874	2,844	p = 0.3246	1,888	p = 0.6822
< 37	162	4.58 (0.52)	162	130.14 (34.75)	161	86.48 (13.22)	111	0.44 (1.42)
37-38	630	4.62 (0.59)	630	133.95 (42.54)	627	89.49 (30.64)	398	0.32 (1.29)
> 39	2,062	4.62 (0.55)	2,062	132.14 (34.19)	2,056	89.82 (20.25)	1,379	0.35 (1.27)
Birth weight according to gestational age (z-score)	2,853	p = 0.6045	2,853	p = 0.7484	2,843	p = 0.4131	1,888	p = 0.9991
< -1.28	406	4.64 (0.57)	406	133.36 (35.67)	406	89.46 (18.74)	283	0.34 (1.29)
-1.28/0	1,268	4.61 (0.56)	1,268	132.66 (37.12)	1,265	89.27 (24.62)	827	0.35 (1.24)
> 0	1,179	4.62 (0.55)	1,179	131.89 (35.45)	1,172	88.17 (21.66)	778	0.35 (1.33)
Birth weight (g)	3,540	p = 0.0534	3,540	p = 0.1404	3,527	p = 0.1070	2,347	p = 0.6467
< 2,500	251	4.63 (0.55)	251	128.69 (30.92)	250	87.53 (14.86)	161	0.38 (1.37)
2,500-2,999	842	4.63 (0.59)	842	134.60 (41.82)	839	90.92 (32.99)	523	0.39 (1.31)
3,000-3,499	1,331	4.58 (0.55)	1,331	132.23 (35.5)	1,326	88.58 (21.91)	878	0.32 (1.28)
≥ 3,500	1,116	4.64 (0.56)	1,116	132.43 (35.55)	1,112	89.13 (21.94)	785	0.31 (1.26)
Height/length-for-age z-scores – 2 years	3,242	p = 0.1097	3,242	p = 0.6835	3,231	p = 0.0074	2,146	p = 0.9575
≤ -2	418	4.58 (0.58)	418	132.42 (39.41)	418	92.28 (37.39)	310	0.36 (1.28)
-2/-1	803	4.61 (0.55)	803	133.84 (36.62)	802	88.92 (19.10)	553	0.34 (1.28)
-1/1	1,772	4.62 (0.55)	1,772	132.06 (36.14)	1,762	87.98 (22.19)	1,120	0.34 (1.26)
≥ 1	249	4.69 (0.60)	249	133.67 (38.88)	249	91.08 (31.58)	163	0.29 (1.33)
Height/length-for-age z-scores – 4 years	3,177	p < 0.0001	3,177	p = 0.0169	3,166	p = 0.0560	2,109	p = 0.6670
≤ -2	337	4.51 (0.55)	337	130.18 (36.44)	337	89.95 (26.10)	235	0.32 (1.27)
-2/-1	826	4.62 (0.56)	826	133.61 (37.14)	823	89.46 (20.94)	543	0.29 (1.27)
-1/1	1,799	4.62 (0.55)	1,799	131.74 (35.85)	1,791	88.26 (22.50)	1,183	0.36 (1.29)
≥ 1	215	4.76 (0.63)	215	139.28 (41.33)	215	92.64 (37.36)	148	0.42 (1.27)
Weight-for-length/height z-scores – 2 years	3,241	p = 0.2725	3,241	p = 0.6751	3,230	p = 0.2533	2,146	p = 0.4385
≤ -1	165	4.64 (0.59)	165	134.26 (37.98)	165	90.33 (21.61)	115	0.37 (1.37)
-1/1	2,010	4.61 (0.56)	2,010	132.10 (38.12)	2,003	89.54 (27.35)	1,303	0.33 (1.27)
1/2	827	4.60 (0.56)	827	133.12 (34.46)	825	88.03 (21.30)	558	0.31 (1.29)
≥ 2	239	4.67 (0.55)	239	134.57 (33.88)	237	87.08 (14.00)	170	0.49 (1.18)
Weight-for-length/height z-scores – 4 years	3,175	p = 0.0035	3,175	p = 0.1237	3,164	p = 0.3857	2,108	p = 0.0037
≤ -1	153	4.66 (0.55)	153	132.22 (35.14)	152	89.01 (18.63)	111	0.34 (1.46)
-1/1	2,066	4.59 (0.55)	2,066	131.50 (36.41)	2,060	88.63 (22.92)	1,310	0.26 (1.28)
1/2	734	4.65 (0.55)	734	135.19 (36.83)	731	89.44 (23.38)	521	0.49 (1.23)
≥ 2	222	4.70 (0.64)	222	133.78 (39.43)	221	91.43 (34.36)	166	0.48 (1.25)

SD: standard deviation.

Note: analysis of variance (ANOVA).

Table 4 Mean arterial pressure, carotid intima-media thickness, pulse wave velocity, and glomerular filtration rate at 30 years, according to conditional growth in childhood. Crude analyses.

	Mean arterial pressure		Carotid intima-media thickness		Pulse wave velocity	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Conditional length at age 0-2 (z-score)	2,668	p = 0.0318	2,240	p = 0.7240	1,155	p = 0.4530
≤ 0	1,336	90.31 (10.08)	1,117	5,829.36 (223.91)	595	6.40 (1.10)
0/1	525	90.37 (10.48)	429	5,823.51 (219.51)	196	6.39 (1.11)
1/2	423	91.38 (9.67)	360	5,840.88 (219.97)	188	6.46 (1.02)
≥ 2	394	91.78 (10.68)	334	5,834.92 (244.68)	176	6.54 (1.19)
Conditional relative weight at age 0-2 (z-score)	2,667	p = 0.0004	2,239	p = 0.3999	1,155	p = 0.0717
≤ 0	1,390	90.78 (10.37)	1,169	5,823.61 (205.14)	608	6.43 (1.12)
0/1	490	89.49 (9.79)	407	5,833.81 (263.62)	201	6.31 (1.05)
1/2	396	90.33 (10.18)	334	5,840.84 (236.67)	165	6.39 (0.94)
≥ 2	391	92.38 (9.88)	329	5,843.42 (232.80)	181	6.60 (1.23)
Conditional height at age 2-4 (z-score)	2,481	p < 0.0001	2,078	p = 0.5351	1,070	p = 0.0956
≤ 0	1,247	90.12 (10.31)	1,038	5,828.59 (242.67)	552	6.43 (1.13)
0/1	487	90.12 (9.67)	406	5,829.02 (200.62)	195	6.41 (0.93)
1/2	365	91.83 (10.59)	308	5,839.49 (218.01)	145	6.29 (1.11)
≥ 2	382	92.88 (9.83)	326	5,848.10 (221.55)	178	6.59 (1.20)
Conditional relative weight at age 2-4 (z-score)	2,479	p < 0.0001	2,077	p = 0.0251	1,070	p = 0.0621
≤ 0	1,318	89.99 (10.04)	1,103	5,822.19 (223.44)	542	6.36 (1.12)
0/1	519	90.94 (9.94)	438	5,840.75 (232.73)	234	6.45 (1.02)
1/2	323	91.66 (9.83)	268	5,832.58 (199.83)	140	6.47 (1.10)
≥ 2	319	93.06 (11.26)	268	5,868.11 (260.97)	154	6.63 (1.20)

SD: standard deviation.

Note: analysis of variance (ANOVA).

Table 5 Triglycerides, non-HDL cholesterol, plasma glucose, and C-reactive protein at 30 years, according to conditional growth in childhood. Crude analyses.

	Triglycerides		Non-HDL cholesterol		Plasma glucose		C-reactive protein	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Conditional length at age 0-2 (z-score)	2,607	p = 0.0511	2,607	p = 0.8541	2,599	p = 0.9390	1,723	p = 0.2530
≤ 0	1,306	4.59 (0.55)	1,306	132.71 (35.64)	1,303	88.68 (20.48)	906	0.37 (1.28)
0/1	503	4.62 (0.56)	503	131.32 (40.04)	502	88.07 (27.19)	309	0.23 (1.30)
1/2	411	4.64 (0.56)	411	133.30 (34.86)	407	88.96 (20.57)	260	0.36 (1.22)
≥ 2	387	4.68 (0.55)	387	132.64 (35.88)	387	88.47 (25.30)	248	0.42 (1.30)
Conditional relative weight at age 0-2 (z-score)	2,606	p = 0.1533	2,606	p = 0.3989	2,598	p = 0.4288	1,723	p = 0.0988
≤ 0	1,360	4.63 (0.56)	1,360	132.95 (38.66)	1,354	89.27 (25.57)	890	0.37 (1.27)
0/1	477	4.58 (0.55)	477	130.32 (34.50)	475	88.07 (20.38)	299	0.23 (1.28)
1/2	384	4.60 (0.51)	384	131.89 (32.95)	384	87.55 (20.29)	257	0.29 (1.32)
≥ 2	385	4.66 (0.59)	385	134.29 (33.77)	385	87.78 (15.72)	277	0.48 (1.23)
Conditional height at age 2-4 (z-score)	2,423	p = 0.0864	2,423	p = 0.4015	2,416	p = 0.4490	1,601	p = 0.0317
≤ 0	1,220	4.59 (0.54)	1,220	131.46 (34.11)	1,216	87.97 (20.97)	754	0.32 (1.28)
0/1	473	4.62 (0.59)	473	134.17 (43.48)	471	89.63 (31.28)	327	0.23 (1.22)
1/2	359	4.66 (0.56)	359	132.09 (35.02)	359	88.10 (15.76)	258	0.42 (1.24)
≥ 2	371	4.66 (0.55)	371	134.31 (35.87)	370	89.57 (23.48)	262	0.53 (1.34)
Conditional relative weight at age 2-4 (z-score)	2,421	p = 0.0064	2,421	p = 0.0345	2,414	p = 0.0071	1,600	p = 0.0015
≤ 0	1,287	4.59 (0.54)	1,287	131.13 (36.52)	1,284	87.58 (22.48)	797	0.24 (1.30)
0/1	505	4.60 (0.54)	505	131.44 (33.28)	503	88.47 (17.19)	342	0.44 (1.22)
1/2	315	4.67 (0.57)	315	135.37 (35.94)	314	88.42 (17.78)	220	0.36 (1.30)
≥ 2	314	4.70 (0.61)	314	136.85 (41.33)	313	92.63 (35.00)	241	0.58 (1.22)

SD: standard deviation.

Note: analysis of variance (ANOVA).

Table 6 Coefficients estimated by multiple linear regression for mean arterial pressure, carotid intima-media thickness, and pulse wave velocity at 30 years, according to birth conditions and nutritional status.

	Adjusted regression coefficient (95%CI)		
	Mean arterial pressure (mmHg) *	Carotid intima-media thickness (μm)	Pulse wave velocity (m/s)
Gestational age (weeks) **	p = 0.192 *** (n = 2,831)	p = 0.433 *** (n = 2,448)	p = 0.125 *** (n = 1,251)
> 39	Reference (0)	Reference (0)	Reference (0)
< 37	0.50 (-1.08; 2.04)	4.92 (-34.38; 44.21)	-0.23 (-0.48; 0.03)
37-38	0.60 (-0.26; 1.46)	10.80 (-10.80; 32.40)	-0.04 (-0.19; 0.11)
Birth weight according to gestational age (z-score) **	p = 0.012 * (n = 2,830)	p = 0.1375 # (n = 2,447)	p = 0.564 *** (n = 1,251)
> 0	Reference (0)	Reference (0)	Reference (0)
< -1.28	1.21 (0.10; 2.33)	-4.25 (-32.12; 23.63)	-0.07 (-0.26; 0.12)
-1.28/0	0.85 (0.08; 1.62)	-19.20 (-38.58; 0.17)	0.00 (-0.13; 0.14)
Birth weight (g) ##	p = 0.016 *** (n = 3,506)	p = 0.084 *** (n = 3,011)	p = 0.539 *** (n = 1,576)
3,000-3,499	Reference (0)	Reference (0)	Reference (0)
< 2,500	0.93 (-0.39; 2.25)	0.10 (-34.84; 35.04)	-0.05 (-0.27; 0.17)
2,500-2,999	0.84 (0.00; 1.69)	1.05 (-21.07; 23.18)	-0.02 (-0.16; 0.13)
≥ 3,500	-0.19 (-0.97; 0.59)	20.81 (0.93; 40.70)	0.02 (-0.12; 0.15)
Height/length-for-age z-scores – 2 years ###	p = 0.003 *** (n = 2,590)	p = 0.4789 # (n = 2,240)	p = 0.031 # (n = 1,155)
-1/1	Reference (0)	Reference (0)	Reference (0)
≤ -2	1.90 (0.63; 3.17)	12.07 (-19.47; 43.62)	0.11 (-0.10; 0.32)
-2/-1	1.16 (0.24; 2.08)	14.63 (-8.68; 37.94)	-0.12 (-0.28; 0.04)
≥ 1	0.24 (-1.17; 1.65)	19.77 (-15.72; 55.26)	0.25 (0.00; 0.51)
Height/length-for-age z-scores – 4 years ###	p = 0.009 *** (n = 2,541)	p = 0.2345 # (n = 2,199)	p = 0.024 # (n = 1,128)
-1/1	Reference (0)	Reference (0)	Reference (0)
≤ -2	2.54 (1.13; 3.95)	14.24 (-20.16; 48.63)	0.08 (-0.15; 0.31)
-2/-1	0.55 (-0.38; 1.48)	1.40 (-21.51; 24.31)	-0.05 (-0.20; 0.11)
≥ 1	0.57 (-0.94; 2.09)	37.18 (-0.57; 74.93)	0.39 (0.12; 0.65)
Weight-for-length/height z-scores – 2 years ###	p = 0.466 *** (n = 2,589)	p = 0.202 *** (n = 2,239)	p = 0.185 *** (n = 1,155)
-1/1	Reference (0)	Reference (0)	Reference (0)
≤ -1	-0.27 (-2.08; 1.54)	10.43 (-36.26; 57.12)	-0.02 (-0.35; 0.31)
1/2	-0.09 (-0.96; 0.78)	17.41 (-4.68; 39.50)	0.05 (-0.10; 0.20)
≥ 2	0.78 (-0.67; 2.22)	16.37 (-19.71; 52.45)	0.18 (-0.08; 0.43)
Weight-for-length/height z-scores – 4 years ###	p = 0.003 *** (n = 2,539)	p = 0.039 *** (n = 2,198)	p = 0.004 *** (n = 1,128)
-1/1	Reference (0)	Reference (0)	Reference (0)
≤ -1	0.11 (-1.67; 1.89)	-0.63 (-47.44; 46.18)	0.03 (-0.27; 0.34)
1/2	0.99 (0.09; 1.90)	20.51 (-2.51; 43.54)	0.07 (-0.08; 0.23)
≥ 2	2.05 (0.55; 3.55)	27.73 (-7.51; 66.98)	0.43 (0.19; 0.68)

* Analyses of association with mean arterial pressure were adjusted for height in adulthood;

** Model 1: adjusted for family income, maternal schooling and maternal age at birth, maternal skin color, parity, maternal smoking during pregnancy, pre-pregnancy BMI;

*** p-value for linear trend;

p-value for heterogeneity;

Model 2: model 1 + gestational age;

Model 3: model 1 + birth weight for gestational age + breastfeeding duration.

Table 7 Coefficients estimated by multiple linear regression for triglycerides, non-HDL cholesterol, plasma glucose, and C-reactive protein at 30 years, according to birth conditions and nutritional status.

	Exponential means (95%CI)		Adjusted regression coefficient (95%CI)	
	Triglycerides (mg/dL)	C-reactive protein (mg/dL)	Non-HDL cholesterol (mg/dL)	Plasma glucose (mg/dL)
Gestational age (weeks) *	p = 0.393 ** (n = 2,842)	p = 0.726 ** (n = 1,888)	p = 0.601 *** (n = 2,842)	p = 0.350 *** (n = 2,844)
> 39	Reference (1)	Reference (1)	Reference (0)	Reference (0)
< 37	0.96 (0.88; 1.04)	1.10 (0.84; 1.44)	-1.85 (-7.45; 3.76)	-2.32 (-5.96; 1.31)
37-38	0.99 (0.95; 1.05)	0.98 (0.85; 1.13)	1.10 (-2.04; 4.23)	0.58 (-1.45; 2.61)
Birth weight according to gestational age (z-score) *	p = 0.548 ** (n = 2,841)	p = 0.996 *** (n = 1,888)	p = 0.634 ** (n = 2,841)	p = 0.316 ** (n = 2,843)
> 0	Reference (1)	Reference (1)	Reference (0)	Reference (0)
< -1.28	1.03 (0.96; 1.10)	1.00 (0.83; 1.19)	1.07 (-2.95; 5.09)	1.00 (-1.60; 3.60)
-1.28/0	0.99 (0.95; 1.04)	1.00 (0.88; 1.14)	0.23 (-2.57; 3.03)	0.99 (-0.82; 2.80)
Birth weight (g) #	p = 0.039 *** (n = 3,524)	p = 0.234 ** (n = 2,347)	p = 0.202 *** (n = 3,524)	p = 0.122 *** (n = 3,527)
3,000-3,499	Reference (1)	Reference (1)	Reference (0)	Reference (0)
< 2,500	1.05 (0.98; 1.13)	1.08 (0.86; 1.36)	-3.86 (-8.76; 1.04)	-1.76 (-5.13; 1.60)
2,500-2,999	1.04 (0.99; 1.10)	1.07 (0.93; 1.23)	1.67 (-1.46; 4.79)	2.01 (-0.14; 4.15)
≥ 3,500	1.06 (1.02; 1.11)	0.99 (0.87; 1.12)	0.27 (-2.60; 3.15)	0.68 (-1.29; 2.64)
Height/length-for-age z-scores – 2 years ##	p = 0.279 ** (n = 2,596)	p = 0.792 ** (n = 1,723)	p = 0.640 ** (n = 2,596)	p = 0.114 *** (n = 2,599)
-1/1	Reference (1)	Reference (1)	Reference (0)	Reference (0)
≤ -2	1.00 (0.93; 1.08)	1.00 (0.82; 1.23)	1.65 (-2.92; 6.22)	2.66 (-0.30; 5.61)
-2/-1	0.98 (0.93; 1.04)	1.03 (0.89; 1.20)	0.98 (-2.38; 4.34)	0.78 (-1.39; 2.95)
≥ 1	1.07 (0.99; 1.17)	0.97 (0.76; 1.24)	1.59 (-3.58; 6.76)	3.14 (-0.19; 6.47)
Height/length-for-age z-scores – 4 years ##	p = 0.001 ** (n = 2,552)	p = 0.045 ** (n = 1,694)	p = 0.021 *** (n = 2,552)	p = 0.307 *** (n = 2,555)
-1/1	Reference (1)	Reference (1)	Reference (0)	Reference (0)
≤ -2	0.91 (0.85; 0.99)	0.88 (0.71; 1.10)	-0.53 (-5.46; 4.40)	1.01 (-2.27; 4.68)
-2/-1	0.99 (0.94; 1.04)	0.85 (0.73; 0.99)	2.50 (-0.80; 5.81)	0.67 (-1.54; 2.87)
≥ 1	1.15 (1.05; 1.26)	1.06 (0.83; 1.35)	8.02 (2.51; 13.54)	3.40 (0.24; 7.05)
Weight-for-length/height z-scores – 2 years ##	p = 0.436 ** (n = 2,595)	p = 0.333 ** (n = 1,723)	p = 0.271 ** (n = 2,595)	p = 0.098 ** (n = 2,598)
-1/1	Reference (1)	Reference (1)	Reference (0)	Reference (0)
≤ -1	0.98 (0.89; 1.09)	1.02 (0.76; 1.36)	0.78 (-5.81; 7.38)	0.20 (-4.07; 4.46)
1/2	1.00 (0.95; 1.05)	1.01 (0.87; 1.16)	1.41 (-1.79; 4.60)	-1.47 (-3.53; 0.60)
≥ 2	1.05 (0.96; 1.14)	1.17 (0.95; 1.45)	2.85 (-2.44; 8.14)	-2.16 (-5.56; 1.25)
Weight-for-length/height z-scores – 4 years ##	p = 0.005 ** (n = 2,550)	p = 0.012 ** (n = 1,693)	p = 0.045 ** (n = 2,550)	p = 0.064 ** (n = 2,553)
-1/1	Reference (1)	Reference (1)	Reference (0)	Reference (0)
≤ -1	1.06 (0.96; 1.17)	1.03 (0.76; 1.39)	0.45 (-6.10; 6.99)	-0.45 (-4.81; 3.92)
1/2	1.07 (1.01; 1.12)	1.20 (1.04; 1.39)	4.30 (0.97; 7.63)	0.45 (-1.76; 2.66)
≥ 2	1.14 (1.04; 1.26)	1.23 (0.99; 1.54)	2.67 (-2.71; 8.05)	4.05 (0.48; 7.63)

95%CI: 95% confidence interval; BMI: body mass index.

* Model 1: adjusted for family income, maternal schooling and maternal age at birth, maternal skin color, parity, maternal smoking during pregnancy, pre-pregnancy BMI;

** p-value for linear trend;

*** p-value for heterogeneity;

Model 2: model 1 + gestational age;

Model 3: model 1 + birth weight for gestational age + breastfeeding duration.

Table 8 Coefficients estimated by multiple linear regression for mean arterial pressure, carotid intima-media thickness, pulse wave velocity, triglycerides, non-HDL cholesterol, plasma glucose, and C-reactive protein at 30 years, according to conditional growth in childhood.

	Exponential means (95%CI)			Adjusted regression coefficient (95%CI)			
	Mean arterial pressure (mmHg)	Triglycerides (mg/dL)	C-reactive protein (mg/dL)	Carotid intima-media thickness (μm)	Pulse wave velocity (m/s)	Non-HDL cholesterol (mg/dL)	Plasma glucose (mg/dL)
Conditional length at age 0-2 * (z-score)	p = 0.128 ** (n = 2,590)	p = 0.029 ** (n = 2,596)	p = 0.298 *** (n = 1,723)	p = 0.263 ** (n = 2,240)	p = 0.105 ** (n = 1,155)	p = 0.518 *** (n = 2,596)	p = 0.956 *** (n = 2,599)
≤ 0	Reference (0)	Reference (1)	Reference (1)	Reference (0)	Reference (0)	Reference (0)	Reference (0)
0/1	-0.91 (-1.90; 0.09)	1.01 (0.95; 1.07)	0.87 (0.73; 1.03)	-2.15 (-27.42; 23.12)	0.00 (-0.18; 0.18)	-2.66 (-6.31; 0.99)	-0.52 (-2.87; 1.84)
1/2	-0.43 (-1.52; 0.66)	1.03 (0.97; 1.10)	0.99 (0.84; 1.18)	15.60 (-11.54; 42.74)	0.06 (-0.12; 0.24)	0.14 (-3.80; 4.09)	0.30 (-2.27; 2.86)
≥ 2	-0.87 (-2.02; 0.28)	1.07 (1.01; 1.15)	1.05 (0.87; 1.27)	11.55 (-16.62; 39.73)	0.16 (-0.03; 0.35)	-0.59 (-4.68; 3.50)	-0.21 (-2.85; 2.43)
Conditional relative weight at age 0-2 * (z-score)	p = 0.008 *** (n = 2,589)	p = 0.210 *** (n = 2,595)	p = 0.107 *** (n = 1,723)	p = 0.083 ** (n = 2,239)	p = 0.126 *** (n = 1,155)	p = 0.422 *** (n = 2,595)	p = 0.125 ** (n = 2,598)
≤ 0	Reference (0)	Reference (1)	Reference (1)	Reference (0)	Reference (0)	Reference (0)	Reference (0)
0/1	-0.98 (-1.96; 0.00)	0.96 (0.91; 1.02)	0.87 (0.74; 1.03)	9.57 (-15.89; 35.03)	-0.11 (-0.28; 0.07)	-2.44 (-6.12; 1.24)	-1.30 (-3.68; 1.08)
1/2	-0.80 (-1.89; 0.28)	0.97 (0.92; 1.03)	0.92 (0.77; 1.11)	17.78 (-9.67; 45.23)	-0.05 (-0.24; 0.14)	-0.74 (-4.74; 3.25)	-1.79 (-4.37; 0.79)
≥ 2	1.07 (0.02; 2.16)	1.04 (0.97; 1.11)	1.11 (0.94; 1.32)	20.48 (-7.11; 48.08)	0.15 (-0.03; 0.34)	1.41 (-2.59; 5.41)	-1.51 (-4.09; 1.07)
Conditional height at age 2-4 # (z-score)	p = 0.063 *** (n = 2,405)	p = 0.027 ** (n = 2,413)	p = 0.028 ** (n = 1,601)	p = 0.216 ** (n = 2,078)	p = 0.103 *** (n = 1,070)	p = 0.206 ** (n = 2,413)	p = 0.302 ** (n = 2,416)
≤ 0	Reference (0)	Reference (1)	Reference (1)	Reference (0)	Reference (0)	Reference (0)	Reference (0)
0/1	-0.97 (-2.00; 0.06)	1.01 (0.96; 1.08)	0.92 (0.78; 1.08)	-0.24 (-26.48; 25.99)	-0.03 (-0.21; 0.15)	1.63 (-2.13; 5.39)	1.73 (-0.74; 4.21)
1/2	0.04 (-1.12; 1.19)	1.06 (0.99; 1.13)	1.11 (0.92; 1.32)	11.54 (-17.60; 40.68)	-0.16 (-0.36; 0.05)	0.25 (-3.92; 4.41)	0.26 (-2.48; 3.00)
≥ 2	0.80 (-0.35; 1.94)	1.06 (1.00; 1.13)	1.22 (1.01; 1.47)	16.49 (-12.10; 45.08)	0.15 (-0.04; 0.33)	3.09 (-1.02; 7.20)	1.58 (-1.13; 4.28)
Conditional relative weight at age 2-4 ### (z-score)	p < 0.001 ** (n = 2,403)	p = 0.001 ** (n = 2,411)	p = 0.001 ** (n = 1,600)	p = 0.010 ** (n = 2,077)	p = 0.015 ** (n = 1,070)	p = 0.002 ** (n = 2,411)	p = 0.003 ** (n = 2,414)
≤ 0	Reference (0)	Reference (1)	Reference (1)	Reference (0)	Reference (0)	Reference (0)	Reference (0)
0/1	0.99 (0.01; 1.98)	1.02 (0.97; 1.08)	1.23 (1.05; 1.44)	18.35 (-6.97; 43.67)	0.09 (-0.08; 0.26)	0.64 (-3.00; 4.27)	0.74 (-1.65; 3.14)
1/2	1.77 (0.60; 2.93)	1.09 (1.01; 1.16)	1.12 (0.92; 1.36)	8.99 (-21.41; 39.40)	0.10 (-0.10; 0.31)	4.83 (0.50; 9.16)	0.76 (-2.09; 3.61)
≥ 2	2.26 (1.07; 3.45)	1.11 (1.03; 1.19)	1.37 (1.15; 1.65)	43.16 (12.70; 73.63)	0.25 (0.05; 0.45)	6.15 (1.80; 10.51)	4.88 (2.02; 7.74)

95%CI: 95% confidence interval; BMI: body mass index.

* Model 3: adjusted for family income, maternal schooling and maternal age at birth, maternal skin color, parity, maternal smoking during pregnancy, pre-pregnancy BMI + birth weight for gestational age + breastfeeding duration;

** p-value for linear trend;

*** p-value for heterogeneity;

Model 4: model 3+ conditional length 0-2;

Model 5: model 4+ conditional weight 0-2;

Model 6: model 5 + conditional height 2-4.

Table 9 Total effect, natural direct effect, natural indirect effect, and proportion of mediation * (via body mass index – BMI – at 30 years) of conditional relative weight at age 2-4 on triglycerides, non-HDL cholesterol, plasma glucose, C-reactive protein, mean arterial pressure, carotid intima-media thickness, and pulse wave velocity.

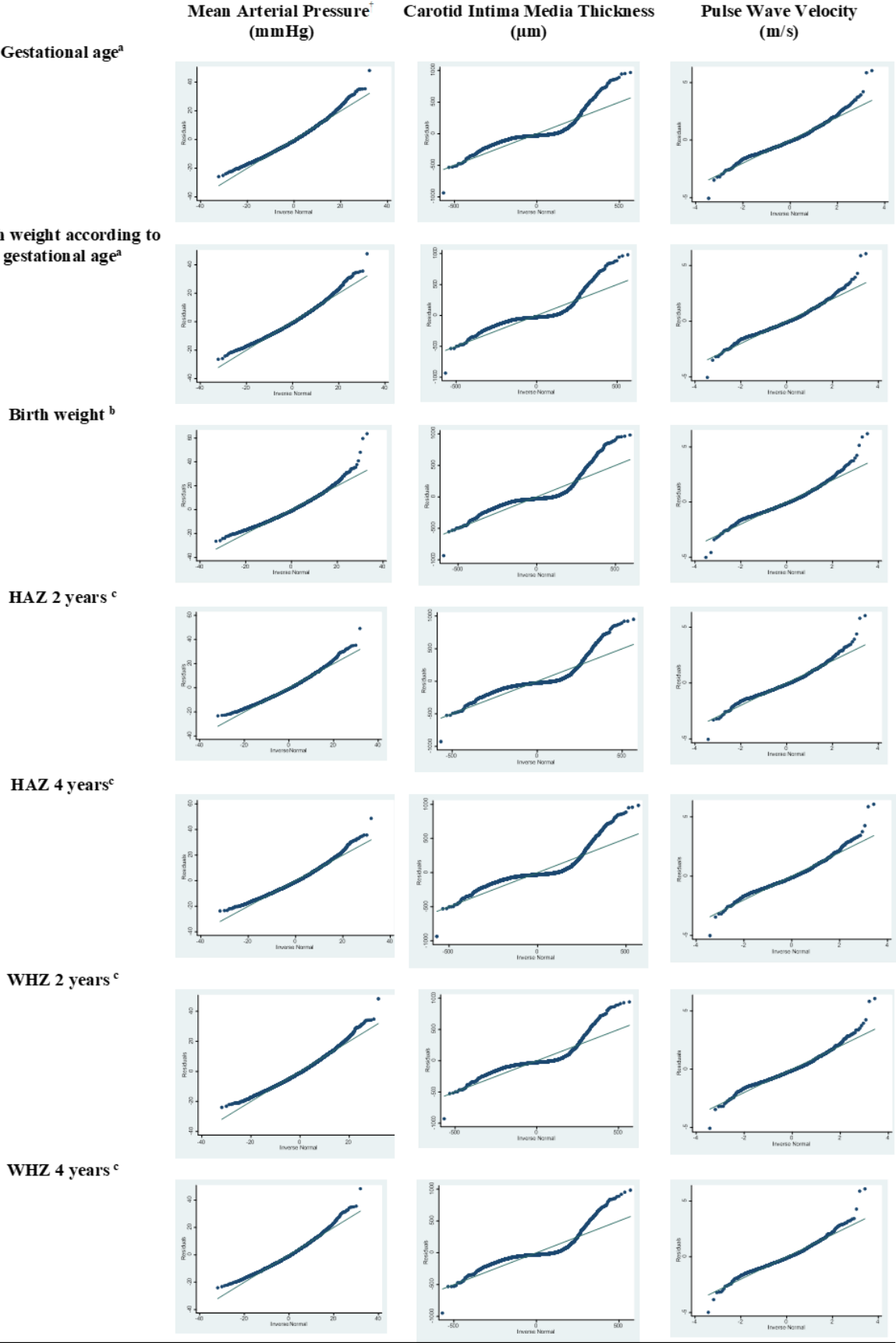
Outcome	Total effect β (95%CI)	Natural direct effect β (95%CI)	Natural indirect effect β (95%CI)	Proportion mediated (%)
Mean arterial pressure (mmHg) (n = 2,301)	0.84 (0.45; 1.23)	0.12 (-0.30; 0.54)	0.72 (0.46; 0.98)	85
Carotid intima-media thickness (μ m) (n = 2,301)	10.38 (0.33; 20.42)	-2.72 (-13.64; 8.20)	13.09 (8.18; 18.01)	100
Pulse wave velocity (m/s)	0.08 (0.01; 0.14)	0.02 (-0.05; 0.08)	0.06 (0.03; 0.09)	80
Triglycerides (mg/dL) (n = 2,301)	0.03 (0.01; 0.05)	-0.01 (-0.04; 0.01)	0.04 (0.03; 0.06)	100
Non-HDL cholesterol (mg/dL) (n = 2,301)	1.80 (0.36; 3.23)	-0.51 (-2.02; 0.99)	2.31 (1.49; 3.13)	100
Plasma glucose (mg/dL) (n = 2,301)	1.16 (0.08; 2.25)	0.19 (-0.80; 1.19)	0.97 (0.46; 1.48)	83
C-reactive protein (mg/dL) (n = 2,301)	0.09 (0.03; 0.14)	-0.04 (-0.10; 0.03)	0.12 (0.08; 0.16)	100

95%CI: 95% confidence interval.

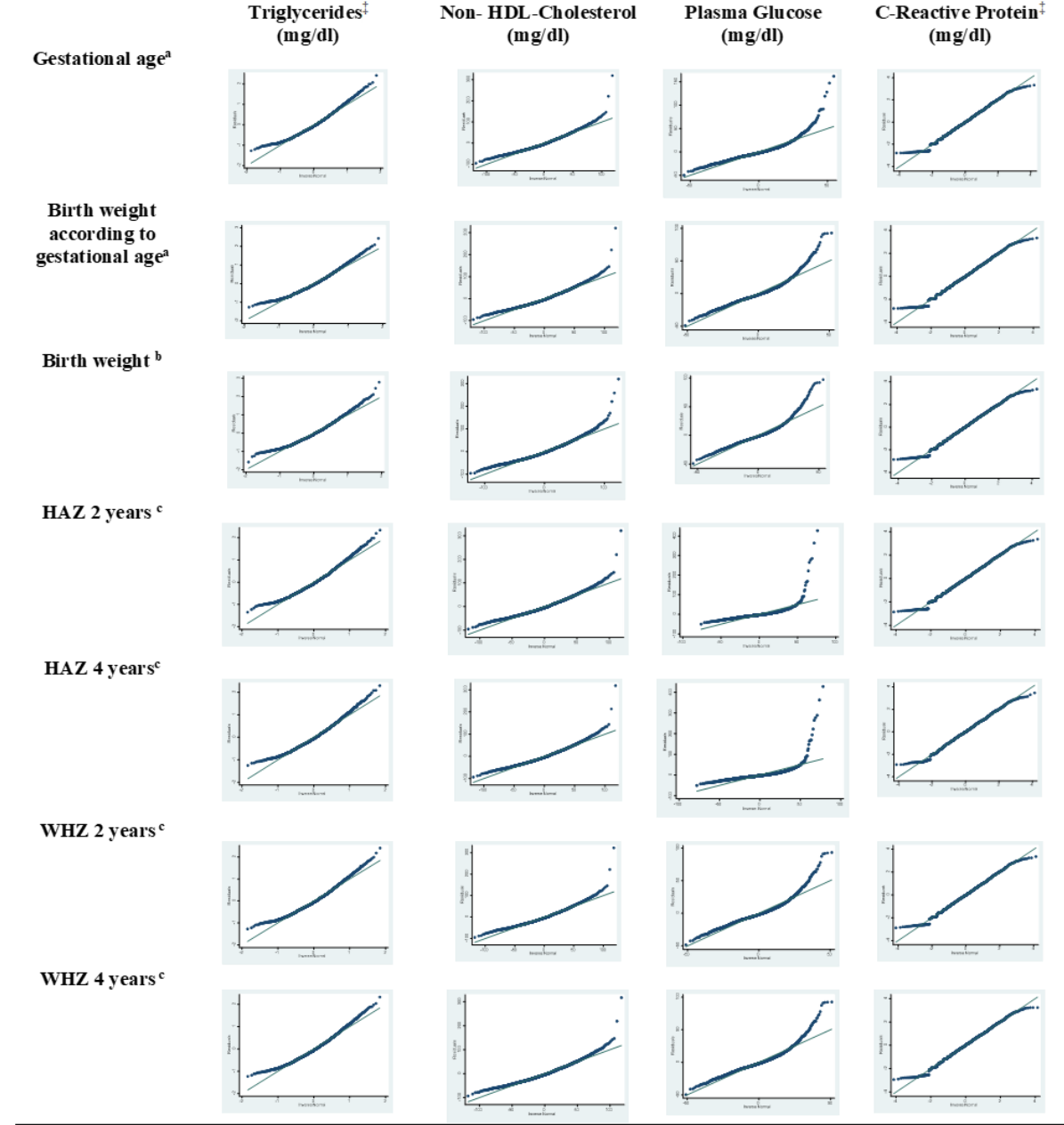
Note: Mediator: BMI at age 30; Base confounders: family income, maternal schooling and maternal age at birth, maternal skin color, parity, maternal smoking during pregnancy, pre-pregnancy BMI, birth weight for gestational age, breastfeeding duration, conditional length 0-2, conditional weight 0-2, conditional height 2-4; Post-confounders: family income at last visit.

* G-formula.

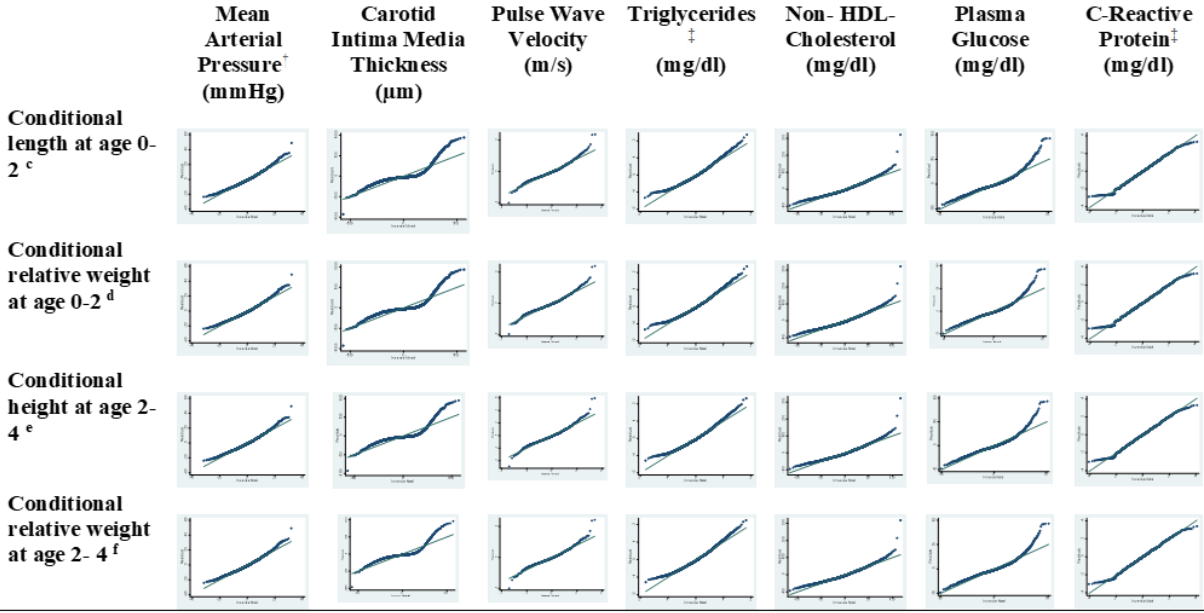
Supplementary material. Residual plots from the fitted models



Supplementary material. Residual plots from the fitted models



Supplementary material. Residual plots from the fitted models



ARTIGO 2

Socioeconomic status from childhood to adulthood and cardiovascular risk factors in Brazilian birth cohorts

Será submetido à revista Public Health

Normas: <https://www.elsevier.com/journals/public-health/0033-3506/guide-for-authors>

Socioeconomic status from childhood to adulthood and cardiovascular risk factors in Brazilian birth cohorts

Socioeconomic status and cardiometabolic risk factor

Vânia Pereira Oliveira, MSc^{1*}

<http://orcid.org/0000-0001-7240-0992>

Mariane da Silva Dias, PhD¹

<http://orcid.org/0000-0003-4995-4748>

Natália Peixoto Lima, PhD¹

<http://orcid.org/0000-0002-7181-3717>

Helen Gonçalves, PhD¹

<http://orcid.org/0000-0001-6470-3352>

Ana Maria Baptista Menezes, PhD¹

<http://orcid.org/0000-0002-2996-9427>

Fernando César Wehrmeister, PhD¹

<http://orcid.org/0000-0001-7137-1747>

Bernardo Lessa Horta, PhD¹

<http://orcid.org/0000-0001-9843-412X>

¹ Federal University of Pelotas - Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, RS, Brazil.

***Corresponding author:**

Vânia Pereira Oliveira

Universidade Federal de Pelotas

Rua Marechal Deodoro, 1160 (3º andar), CEP: 96020-220, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil.

Tel/fax: +55 (53) 3284-1300

E-mail: vania_svp@hotmail.com

Abstract

In high-income countries, high socioeconomic status over the life course is inversely associated with cardiovascular risk. However, in middle and low-income countries, few prospective studies have been conducted, and the results are controversial. We aimed to evaluate the association between socioeconomic status and cardiovascular risk factors in young adults.

In 1982 and 1993, all maternity hospitals in Pelotas were visited daily and those liveborn whose families lived in the urban area of the city were examined. These subjects have been prospectively followed up, and participants from the 1982 (n=3,630) and 1993 (n=3,604) cohorts were evaluated at 30 and 23 years old, respectively.

Individuals in the highest income tertile at birth and in adulthood had the highest levels of triglycerides and non-HDL cholesterol in adulthood. Our data showed a positive association of triglycerides and non-HDL cholesterol with cumulative wealth exposure from childhood to adulthood. Higher maternal education and participant's education in years of study were also positively associated with higher triglycerides. Plasma glucose and pulse wave velocity were not associated with socioeconomic status in both periods.

Our results differ from those observed in high-income countries and could be explained by the epidemiological transition initiated later in several middle-income countries. However, more studies are needed to elucidate these findings.

Keywords: socioeconomic position, cardiometabolic risk factor, cohort study.

INTRODUCTION

Studies in high-income countries have reported that socioeconomic status in adulthood is negatively associated with cardiovascular disease. Furthermore, low socioeconomic status in childhood is associated with a higher risk of cardiovascular disease, and socioeconomic conditions would have a cumulative impact throughout the life course on cardiovascular risk^{1–3}. On the other hand, the evidence is still controversial for low- and middle-income countries^{4–6}. The direction of the association varies across countries and within countries, depending on the level of socioeconomic development of the studied population, as well as its stage in the demographic, epidemiological, and nutrition transition⁷.

In a representative sample from five middle-income countries, men with high socioeconomic status through the life course had higher odds of being overweight/obese, diabetic, and hypertensive in adulthood than those who had a low socioeconomic status through the life course⁹. Among women, the odds of being overweight/obese were significantly higher among women with high life-course socioeconomic status⁹. Study carried out in India, a middle-income country, observed that socioeconomic status in childhood was inversely associated with blood pressure in adulthood (mean age of 37.5 years), whereas no clear associations were observed for other metabolic cardiovascular risk factors, such as adiposity, total and LDL cholesterol, triglycerides, glucose, insulin, and insulin resistance⁸.

Given the higher burden of cardiovascular disease in low- and middle-income countries and the small number of studies assessing the relationship of socioeconomic status through the life course with metabolic cardiovascular risk factors, we aimed to evaluate the association of socioeconomic status in childhood and adulthood with several cardiometabolic risk factors, among young adults that have been prospectively followed since birth in two Brazilian birth cohorts.

METHODOLOGY

Sample

In 1982 and 1993, the maternity hospitals of Pelotas, a southern Brazilian city, were visited daily, and all births were identified. Those live births whose families lived in the city's urban area were examined, and their mothers were interviewed soon after delivery. The proportion of home births and nonresponse at recruitment in the two cohorts was lower than 1%. These subjects have been prospectively followed several times^{10,11}.

In this manuscript, we used data from the perinatal study and the last completed visit of each cohort, at 30 and 22 years for the 1982 and 1993 cohorts, respectively. During these visits, cohort members were invited to attend the research clinic, to be interviewed and examined. Further details on the study methods have been published elsewhere^{10,11}.

Outcomes

The following cardiometabolic risk factors were assessed in both studies:

Mean arterial blood pressure (MAP), in mmHg, was estimated at $1/3$ systolic blood pressure + $2/3$ diastolic blood pressure. Blood pressure was measured twice on the left arm using an automatic device (Omron HEM 705C PINT) with a specific cuff for obese subjects. The average of these measurements was used in the analyses. The measure was performed with the participant in a sitting position after resting for 10 min.

Pulse wave velocity (PWV), in m/s, was assessed using the Sphygmocor system (Atcor Medical, Version 9.0, Sydney, Australia), a noninvasive device that measures the PWV with a tonometric transducer, in the supine position, a trained technician took the measurements, after 5 minutes of rest. The distance of pulse wave transit was measured using a flexible tape, as the distance from the suprasternal notch to the femoral point of application of the tonometer and

the distance from the carotid point of application of the tonometer to the suprasternal notch. The PWV was calculated by dividing the distance from measurement sites by the transit time delay between femoral and carotid pulse wave¹².

Blood glucose and cholesterol were assessed using random blood samples that were collected by venepuncture during the visits and were stored at -80°C. Serum glucose was measured using a colorimetric enzyme assay with K082 Glucose Monoreagent kits (Bioclin®, Brazil). Information on the time of the last meal and blood collection were gathered, and we estimated the time elapsed since the last meal. Total cholesterol (TC), HDL-cholesterol (HDL-c), and triglycerides, in mg/dL, were analyzed using an automatic chemistry analyzer (BS-380, Mindray, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd, China). Non-HDL-cholesterol was calculated as the difference between total and HDL cholesterol.

Individuals using hypoglycemic and antihypertensive medications were excluded from glucose and blood pressure analyses, respectively. Those who reported the intake of statins and lipid-lowering medicines were excluded from analyses on lipid profile.

Exposures

The main exposures analyzed are wealth at birth, maternal schooling at birth, family income, and achieved schooling in adulthood, defined as follows.

Socioeconomic status at birth was assessed in the perinatal studies. In 1982, information on family income was collected through a variable categorized into five groups, and the number of subjects in each category was unequal. A principal component's analysis was carried out using four variables: delivery payment mode (out-of-pocket, public free, or private health insurance) and maternal schooling, height, and skin color. The first component was used to derive a score that was then used to rank individuals within family income groups. Cut-off points were then found within each category so that three nearly equal-sized groups were

formed. The three groups did not have the same number of individuals owing to ties in the score¹³. On the other hand, in 1993, socioeconomic position at birth was collected as a continuous variable of family income, and for our analyses, it was transformed into terciles.

In adulthood, income of each family member was recorded, total family income was estimated by adding all financial resources earned by the family members, and family income was categorized in terciles. Nine groups were then created, representing all combinations of income terciles at birth and at adulthood. Because the number of subjects was small in some categories, the middle and higher terciles of family income were merged into a group referred to as 'non-poor', while the lowest one was referred to as 'poor'. This classification resulted in four trajectories: always poor, never poor, poor at birth and non-poor later, and those who were non-poor at birth and then became poor.

Maternal schooling was defined based on data on the mother's complete years of formal education collected in perinatal studies in 1982 and 1993 and categorized into 0-8; 9-11; ≥ 12 years of schooling.

Information on the participant's completed years of formal education was collected at follow-up visits at 30 and 22 years in the 1982 and 1993 cohorts, respectively, and further categorized into 0-8; 9-11; ≥ 12 years of schooling^{10,11}.

Covariates

The following variables, measured in the perinatal study, were considered as possible confounders: maternal skin color (rated by the interviewer at the perinatal study); marital status; maternal age in complete years; and maternal pre-pregnancy body mass index. The information on maternal weight at the beginning of the pregnancy was retrieved from the antenatal card, or self-reported if the information was not available, whereas height was measured at the hospital admission by the hospital staff and this information was retrieved from the hospital records by

the research team. All analyzes were adjusted for participant gender and age. For analyzes of association with blood pressure, adult height was included in the adjustment.

Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using Stata version 16.0 (<https://www.stata.com>). Because the distribution of triglycerides was asymmetric, this variable was log-transformed. We compared the means using the analysis of variance (ANOVA), and multiple linear regression to adjust for possible confounding variables (maternal age, maternal skin color, mother's marital status, maternal pre-pregnancy BMI, age, gender, adult height). Interaction tests were performed for age and gender. The covariates included in the models were selected *a priori* following a conceptual model based on the literature.

Ethical considerations

The Ethical Review Board of the Faculty of Medicine of the Federal University of Pelotas (UFPel) approved the study, and all participants signed an informed consent form. For cohort of 1993 at age 22, the approval number is 1.250.366 and for the cohort of 1982 at age 30 officious number is 16/12.

RESULTS

In 2012-13, 3,701 (mean age 30.2 years) individuals enrolled in the 1982 cohort were interviewed, which added to the 325 deaths identified among the study participants, representing a follow-up rate of 68.1%. For the 1993 cohort, in 2015-16, 3,810 subjects (mean age 22.6 years) were evaluated, and the follow-up rate was 76.3%, after adding the 193 known to have died^{10,11}.

Information on socioeconomic status at birth or adulthood and at least one of the

metabolic cardiovascular risk factors was available for 3,630 and 3,604 subjects in the 1982 and 1993 cohorts, respectively. **Table 1** shows that among those individuals included in the analyses, 51.8% were female, most of the mothers were aged 20-29 years and had from five to eight years of schooling. Regarding the change in socioeconomic status from birth to adulthood, 46.5% of the individuals were considered as never poor, 17.2% were always poor, 17.1% were considered as non-poor at birth and poor in adulthood, and 19.3% were classified as poor at birth and non-poor at adulthood. The supplementary **Table** shows the crude estimates for the association of socioeconomic status with metabolic cardiovascular risk factors.

Table 2 shows that, after controlling for confounding variables, family income at birth and family income in adulthood were positively associated with higher levels of triglycerides and non-HDL cholesterol.

The results, presented in **Table 2**, also showed a positive association between maternal education at birth and the participant's education in adulthood, in years of study, with higher levels of triglycerides.

With respect to family income change, mean arterial pressure was higher among those that were considered as non-poor in adulthood. Concerning pulse wave velocity, the highest mean values were observed among those who were considered as non-poor at birth, suggesting that low socioeconomic status at birth is negatively associated with higher pulse wave velocity. Triglycerides seemed to be cumulatively associated with exposure to the wealthy. Furthermore, non-HDL cholesterol showed a cumulative association with high socioeconomic status. Changes in family income were not associated with random blood glucose.

DISCUSSION

In this study, we used data from two birth cohorts that have been prospectively followed since birth, with measures of socioeconomic status at birth and early adulthood. Triglycerides

and non-HDL cholesterol showed a positive association with cumulative exposure to wealthy, whereas mean arterial pressure, pulse wave velocity and plasma glucose was not significantly associated with socioeconomic status in both periods.

Similar to our findings, another Brazilian birth cohort also observed that lower socioeconomic status in childhood, adulthood, and cumulatively over a lifetime was positively associated with blood lipids at a mean age of 24 years⁵. Studies carried out in India also reported that the ratio of total to HDL cholesterol, triglycerides, LDL, and total cholesterol were positively associated with socioeconomic status^{8,14}.

Blood pressure was not associated with family income and maternal schooling at birth. In the analysis on income change, we observed that mean arterial pressure was positively associated with socioeconomic status in adulthood. Conversely, a population-based study carried out in India observed that household assets in childhood were inversely associated with systolic and diastolic blood pressure, regardless of socioeconomic status in adulthood⁸. In a study that evaluated socioeconomic trajectories from childhood to adulthood in five countries (China, Mexico, India, South Africa, and Russia), only among men, the prevalence of hypertension diagnosis was higher among those persistent in the high-income group and slightly elevated among those that presented a decline in socioeconomic position⁹.

Concerning the association of socioeconomic trajectories with cardiometabolic risk in high-income countries, consistent findings indicate that prolonged exposure to poverty increases the prevalence of hypertension, diabetes, obesity, and other cardiovascular risk factors¹⁵. In Canada, using different models, early and prolonged exposure to poverty increased cardiovascular risk among young people¹⁶. In a cohort from Denmark, a negative association between maternal education and cardiometabolic risk in young adulthood was observed. No specific time points were found in three different periods of childhood and no specific association with intergenerational social mobility³. While in low- and middle-income countries,

there is little evidence on the association between socioeconomic status trajectory and cardiovascular risk^{9,17,18}.

Our findings show that cumulative exposures to wealth were associated with increased cardiovascular risk, unlike what has been observed by studies carried out in high-income countries^{2,3,16,19–21}. This can be explained by the epidemiological transition that started later in several middle-income countries, such as Brazil. Cardiovascular risk factors would be primarily concentrated among high-income individuals, as they experience the “modern lifestyle” earlier, with high consumption of ultra-processed foods, risks in fats and sugars and low level of physical activity^{7,22}.

Socioeconomic status is related either to financial resources and educational attainment⁷. In a study carried out in 20 low-middle- and high-income countries, low schooling was a stronger marker of cardiovascular disease and mortality than wealth, and this association was stronger in low-income countries²³. Higher educated people tend to have better knowledge about the relationship between lifestyle and health²⁴, being more likely to adopt a healthy lifestyle²⁵. While income is positively associated with access to healthcare, it can also be associated with an unhealthy lifestyle^{26,27}.

Evidences from Brazilian birth cohorts shows that high socioeconomic status at birth is related to a lower leisure time physical activity and higher sedentary time from childhood to adulthood^{28,29}. On the other hand, a systematic review showed that in low- and middle- income countries, high socioeconomic status is associated with a healthier dietary pattern. However, it is also related to higher energy, cholesterol, and saturated fat intakes³⁰. A previous study carried out in the 1982 Pelotas Birth Cohort, observed that a processed food pattern diet was more likely to be followed by those belonging to middle and high social positions and who were never poor³¹. Therefore, physical activity and diet could be the main mechanism for the positive association of socioeconomic status with non-HDL cholesterol and triglycerides.

Strengths of our study include the population-based nature of the two cohorts, as well as the high follow-up rates, decreasing the likelihood of selection bias. Moreover, socioeconomic status at birth was measured with a short recall time, just after delivery, reducing measurement error. Blood pressure was assessed by trained interviewers who were unaware of the subject's socioeconomic status throughout their life cycle. Therefore, interviewer bias is unlikely. Our blood collection was done in non-fasting and can be considered as a limitation of the study, but as it is a non-differential error, the associations may have been underestimated. There is also the possibility of survival bias, as evidence from high-income countries indicates that mortality is higher among the poorest, but our sample is of young adults and should not have a large impact.

Few studies have evaluated the consequences of exposure to socioeconomic status during the life cycle in low- and middle-income countries. Conducting studies in these countries is essential because cardiometabolic risk factors are implicated in the etiology of multiple non-communicable diseases, with increasing prevalence of these conditions in low- and middle-income countries and accounting of deaths worldwide.

Addressing socioeconomic inequalities is critical to promoting health and reducing health disparities. This involves policies and programs that improve access to resources, education, accessible health care, and environments that encourage healthy behaviors.

REFERENCES

1. Winpenny EM, Howe LD, Van Sluijs EMF, Hardy R, Tilling K. Early adulthood socioeconomic trajectories contribute to inequalities in adult cardiovascular health, independently of childhood and adulthood socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health*. 2021;75(12):1172–80.
2. Pollitt RA, Rose KM, Kaufman JS. Evaluating the evidence for models of life course socioeconomic factors and cardiovascular outcomes: A systematic review. *BMC Public Health*. 2005;5:1–13.
3. Kempel MK, Winding TN, Böttcher M, Andersen JH. Evaluating the association between socioeconomic position and cardiometabolic risk markers in young adulthood by different life course models. *BMC Public Health* [Internet]. 2022;22(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13158-0>
4. Mallinson PAC, Lieber J, Kinra S. Childhood Socioeconomic Position and Risk of Cardiovascular Disease in Adulthood: Systematic Review of Evidence From Low- and Middle-Income Countries. *Am J Prev Med* [Internet]. 2021 Jul; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749379721002841>
5. Figueiredo FP, Silva AAM, Bettiol H, Barbieri MA, Batista RFL, Lamy Filho F, et al. Early life, current socioeconomic position and serum lipids in young adulthood of participants in a cohort study initiated in 1978/1979. *Brazilian J Med Biol Res* [Internet]. 2007 Jul 17;40(9):1267–76. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2007000900014&lng=en&tlng=en
6. Samuel P, Antonisamy B, Raghupathy P, Richard J, Fall CHD. Socio-economic status and cardiovascular risk factors in rural and urban areas of Vellore, Tamilnadu, South India. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2012;41(5):1315–27. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ije/dys001>
7. de Mestral C, Stringhini S. Socioeconomic Status and Cardiovascular Disease: an Update. *Curr Cardiol Rep*. 2017 Sep;19(11):115.
8. Mallinson PAC, Lieber J, Bhogadi S, Kinra S. Childhood socio-economic conditions

and risk of cardiovascular disease: results from a pooled sample of 14 011 adults from India. *J Epidemiol Community Health*. 2020 Oct;74(10):831–7.

9. Ogunsina K, Dibaba DT, Akinyemiju T. Association between life-course socio-economic status and prevalence of cardio-metabolic risk factors in five middle-income countries. *J Glob Health*. 2018 Dec;8(2):20405.

10. Horta BL, Gigante DP, Gonçalves H, dos Santos Motta J, Loret de Mola C, Oliveira IO, et al. Cohort Profile Update: The 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2015 Apr;44(2):441, 441a-441e. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25733577>

11. Gonçalves H, Wehrmeister FC, Assunção MCF, Tovo-Rodrigues L, De Oliveira IO, Murray J, et al. Cohort profile update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up at 22 years. *Int J Epidemiol*. 2018;47(5):1389-1390E.

12. Vianna CA, Horta BL, Gigante DP, Barros FCLF de. Pulse Wave Velocity at Early Adulthood: Breastfeeding and Nutrition during Pregnancy and Childhood. Colombo GI, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Apr 13;11(4):e0152501. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0152501>

13. Barros AJD, Victora CG, Horta BL, Gonçalves HD, Lima RC, Lynch J. Effects of socioeconomic change from birth to early adulthood on height and overweight. *Int J Epidemiol*. 2006;35(5):1233–8.

14. Samuel P, Antonisamy B, Raghupathy P, Richard J, Fall CHD. Socio-economic status and cardiovascular risk factors in rural and urban areas of Vellore, Tamilnadu, South India. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2012 Oct 1;41(5):1315–27. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article-lookup/doi/10.1093/ije/dys001>

15. Najman JM, Wang W, Plotnikova M, Mamun AA, McIntyre D, Williams GM, et al. Poverty over the early life course and young adult cardio-metabolic risk. *Int J Public Health* [Internet]. 2020;65(6):759–68. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00038-020-01423-1>

16. Kakinami L, Séguin L, Lambert M, Gauvin L, Nikiema B, Paradis G. Comparison of three lifecourse models of poverty in predicting cardiovascular disease risk in youth. *Ann*

Epidemiol [Internet]. 2013;23(8):485–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2013.05.012>

17. de Mestral C, Stringhini S. Socioeconomic Status and Cardiovascular Disease: an Update. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(11).

18. Mallinson PAC, Lieber J, Bhogadi S, Kinra S. Childhood socio-economic conditions and risk of cardiovascular disease: results from a pooled sample of 14 011 adults from India. *J Epidemiol Community Heal* [Internet]. 2020;74(10):831–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7577102>

19. Karlamangla AS, Singer BH, Williams DR, Schwartz JE, Matthews KA, Kiefe CI, et al. Impact of socioeconomic status on longitudinal accumulation of cardiovascular risk in young adults: the CARDIA Study (USA). *Soc Sci Med*. 2005 Mar;60(5):999–1015.

20. Stringhini S, Zaninotto P, Kumari M, Kivimäki M, Lassale C, Batty GD. Socio-economic trajectories and cardiovascular disease mortality in older people: the English Longitudinal Study of Ageing. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2018;47(1):36–46. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ije/dyx106>

21. Najman JM, Wang W, Plotnikova M, Mamun AA, McIntyre D, Williams GM, et al. Poverty over the early life course and young adult cardio-metabolic risk. *Int J Public Heal* [Internet]. 2020;65(6):759–68. Available from: <https://dx.doi.org/10.1007/s00038-020-01423-1>

22. Miranda JJ, Barrientos-Gutiérrez T, Corvalan C, Hyder AA, Lazo-Porras M, Oni T, et al. Understanding the rise of cardiometabolic diseases in low- and middle-income countries. *Nat Med*. 2019;25(11):1667–79.

23. Rosengren A, Smyth A, Rangarajan S, Ramasundarahettige C, Bangdiwala SI, AlHabib KF, et al. Socioeconomic status and risk of cardiovascular disease in 20 low-income, middle-income, and high-income countries: the Prospective Urban Rural Epidemiologic (PURE) study. *Lancet Glob Heal*. 2019;7(6):e748–60.

24. Ren J, Guo XL, Lu ZL, Zhang JY, Tang JL, Chen X, et al. Ideal cardiovascular health status and its association with socioeconomic factors in Chinese adults in Shandong, China.

BMC Public Health. 2016 Sep;16(1):942.

25. Rodriguez F, Leonard D, DeFina L, Barlow CE, Willis BL, Haskell WL, et al. Association of Educational Attainment and Cardiovascular Risk in Hispanic Individuals: Findings From the Cooper Center Longitudinal Study. *JAMA Cardiol*. 2019 Jan;4(1):43–50.
26. Vaidya A, Aryal UR, Krettek A. Cardiovascular health knowledge, attitude and practice/behaviour in an urbanising community of Nepal: a population-based cross-sectional study from Jhaukhel-Duwakot Health Demographic Surveillance Site. *BMJ Open*. 2013 Oct;3(10):e002976.
27. Tchicaya A, Braun M, Lorentz N, Delagardelle C, Beissel J, Wagner DR. Social inequality in awareness of cardiovascular risk factors in patients undergoing coronary angiography. *Eur J Prev Cardiol*. 2013 Oct;20(5):872–9.
28. Ding D, Mielke GI, Silva ICM, Wehrmeister FC, Horta BL, Brage S, et al. Prenatal and birth predictors of objectively measured physical activity and sedentary time in three population-based birth cohorts in Brazil. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–12.
29. Mielke GI, Brown WJ, Ekelund U, Brage S, Goncalves H, Wehrmeister FC, et al. Europe PMC Funders Group Socioeconomic position and sedentary behavior in Brazilian adolescents : a life-course approach. 2018;55(53):29–35.
30. Mayén AL, Marques-Vidal P, Paccaud F, Bovet P, Stringhini S. Socioeconomic determinants of dietary patterns in low- and middle-income countries: a systematic review. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2014;100(6):1520–31. Available from: <https://dx.doi.org/10.3945/ajcn.114.089029>
31. Olinto MTA, Willett WC, Gigante DP, Victora CG, Pós-graduação P De, Coletiva S. Europe PMC Funders Group Sociodemographic and lifestyle characteristics in relation to dietary patterns among young Brazilian adults. 2013;14(1):150–9.

Table 1. Characteristics of the studied population. Pelotas birth cohorts (1982 and 1993), Brazil.

	Sample (7234)		1982 (3630)		1993 (3604)		
	N	%	N	%	N	%	
Gender	7234		3630		3604		p=0.192
Male	3490	48.2	1779	49.0	1711	47.5	
Female	3744	51.8	1851	51.0	1893	52.5	
Maternal age (years)	7233		3629		3604		p<0.001
<20	1166	16.1	541	14.9	625	17.3	
20-29	4010	55.4	2088	57.5	1922	53.3	
>30	2057	28.5	1000	27.6	1057	29.3	
Maternal schooling (years of study)	7224		3625		3599		p<0.001
0 – 8	5380	74.5	2729	75.3	2651	73.7	
9 – 11	1058	14.7	398	11.0	660	18.3	
≥12	786	10.9	498	13.7	288	8.0	
Maternal skin color	7231		3629		3602		p<0.001
White	5735	79.3	2979	82.1	2756	76.5	
Black	1496	20.7	650	17.9	846	23.5	
Family income at birth (tertile)	7148		3613		3535		p<0.001
First	2628	36.8	1141	31.6	1487	42.1	
Second	2329	32.6	1288	35.6	1041	29.5	
Third	2191	30.7	1184	32.8	1007	28.5	
Family income in adulthood (tertile)	6834		3420		3414		p=0.981
First	2346	34.3	1171	34.2	1175	34.4	
Second	2227	32.6	1118	32.7	1109	32.5	
Third	2261	33.1	1131	33.1	1130	33.1	
Change in income (childhood to adulthood)	6772		3420		3352		p<0.001
Always poor	1163	17.2	548	16.0	615	18.4	
Poor/non-poor	1308	19.3	514	15.0	794	23.7	
Non-poor/poor	1155	17.1	623	18.2	532	15.9	
Never poor	3146	46.5	1735	50.8	1411	42.1	
Education in adulthood (years of study)	7167		3571		3596		p<0.001
0-8	1996	27.9	929	26.0	1067	29.7	
9-11	2556	35.7	1077	30.2	1479	41.1	
≥12	2615	36.5	1565	43.8	1050	29.2	
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	
Mean arterial pressure (mmHg)	7101	90.2 (9.7)	3536	90.4 (10.0)	3565	89.9 (9.3)	p=0.031
Non-HDL-C (mg/dl)	6999	121.6 (36.0)	3525	132.4 (35.9)	3474	110.8 (32.7)	p<0.001
Pulse wave velocity (m/s)	5115	6.0 (1.0)	1576	6.4 (1.1)	3539	5.9 (0.8)	p<0.001
Glucose (mg/dl)	6999	89.4 (22.3)	3528	89.2 (24.6)	3471	89.6 (19.7)	p=0.544
	N	Geometric mean (IQR)	N	Geometric mean (IQR)	N	Geometric mean (IQR)	
Triglycerides (mg/dl)[†]	7022	4.5 (4.5; 4.6)	3541	4.6 (4.6; 4.6)	3481	4.5 (4.5; 4.5)	p<0.001

*Person chi-square

** t-test

Table 2. Cardiometabolic risk markers according to family income and education. Pelotas birth cohorts (1982 and 1993), Brazil.

	Mean Arterial Pressure [‡] (mmHg)	Adjusted regression coefficient (95% CI) [#] Pulse Wave Velocity (m/s)	Triglycerides [‡] (mg/dL)	Non- HDL-Cholesterol (mg/dL)	Glucose (mg/dL)
Family income at birth (tertile)	6416	4728	6339	6319	6319
	p= 0.083	p= 0.655	p<0.05	p=0.114	p=0.434
First	Ref. (0)	Ref. (0)	Ref. (1)	Ref. (0)	Ref. (0)
Second	0.61 (0.07; 1.16)	0.02 (-0.05; 0.08)	1.03 (1.00; 1.06)	1.08 (-0.99; 3.14)	-0.04 (-1.36; 1.27)
Third	0.40 (-0.17; 0.97)	0.03 (-0.04; 0.10)	1.05 (1.01; 1.08)	2.30 (0.14; 4.46)	-2.18 (-2.18; 0.57)
Family income in adulthood (tertile)	6138	4543	6074	6057	6055
	p= 0.053	p= 0.865	p<0.05	p= 0.054	p=0.302
First	Ref. (0)	Ref. (0)	Ref. (1)	Ref. (0)	Ref. (0)
Second	0.66 (0.11; 1.22)	0.00 (-0.06; 0.07)	1.02 (0.99; 1.05)	2.02 (-0.09; 4.11)	-1.05 (-2.39; 0.29)
Third	0.48 (-0.07; 1.04)	-0.02 (-0.08; 0.05)	1.05 (1.02; 1.08)	2.44 (0.33; 4.56)	-0.45 (-1.80; 0.89)
Maternal schooling at birth (years of study)	6486	4789	6407	6387	6387
	p= 0.3853	p= 0.831	p<0.001	p= 0.443	p=0.193
0- 8 years	Ref. (0)	Ref. (0)	Ref. (1)	Ref. (0)	Ref. (0)
9 - 11 years	0.44 (-0.19; 1.06)	-0.02 (-0.09; 0.05)	1.06 (1.02; 1.09)	1.54 (-0.84; 3.91)	-1.39 (-2.89; 0.12)
>= 12 years	0.03 (-0.70; 0.75)	-0.01 (-0.10; 0.08)	1.06 (1.02; 1.11)	0.51 (-2.27; 3.28)	-0.14 (-1.90; 1.62)
Education in adulthood (years of study)	6437	4768	6368	6348	6348
	p= 0.059	p= 0.461	p<0.001	p<0.05	p=0.138
0- 8 years	Ref. (0)	Ref. (0)	Ref. (1)	Ref. (0)	Ref. (0)
9- 11 years	0.64 (0.08; 1.21)	0.03 (-0.04; 0.09)	1.03 (1.00; 1.07)	2.74 (0.59; 4.88)	-0.39 (-1.74; 0.97)
>= 12 years	0.18 (-0.40; 0.76)	-0.01 (-0.08; 0.06)	1.06 (1.03; 1.10)	3.10 (0.90; 5.30)	-1.34 (-2.73; 0.06)

[‡]Results presented in exponential means (95%CI).

[#]Covariates: maternal age; maternal skin color; mother's marital status; maternal pre-pregnancy body mass index.

[‡]Adjusted for covariates and adult height.

p-value for heterogeneity

Table 3. Cardiometabolic risk markers according to chance in income from childhood to adulthood. Pelotas birth cohorts (1982 and 1993), Brazil.

	Adjusted regression coefficient (95% CI) [#]				
	Mean Arterial Pressure [‡] (mmHg)	Pulse Wave Velocity (m/s)	Triglycerides [‡] (mg/dL)	Non- HDL-Cholesterol (mg/dL)	Glucose (mg/dL)
Change in income (childhood to adulthood)	6080	4487	6017	6000	5998
	p=0.065	p= 0.192	p<0.01	p<0.05	p=0.495
Always poor	Ref. (0)	Ref. (0)	Ref. (1)	Ref. (0)	Ref. (0)
Poor/non-poor	0.46 (-0.30; 1.23)	0.04 (-0.05; 0.13)	1.03 (0.99; 1.08)	1.55 (-1.36; 4.46)	-0.47 (-2.32; 1.38)
Non-poor/poor	0.42 (-0.38; 1.21)	0.10 (0.01; 0.20)	1.03 (0.99; 1.08)	0.95 (-2.07; 3.98)	-0.03 (-1.96; 1.90)
Never poor	0.87 (0.20; 1.54)	0.05 (-0.03; 0.13)	1.07 (1.03; 1.11)	3.31 (0.75; 5.86)	-1.01 (-2.63; 0.62)

[‡]Results presented in exponential means (95%CI).

[#] Covariates: maternal age; maternal skin color; mother's marital status; maternal pre-pregnancy body mass index.

[‡] Adjusted for covariates and adult height.

p-value for heterogeneity

Supplementary table. Cardiometabolic risk markers according to socioeconomic status. 1982 and 1993 Pelotas birth cohorts, Brazil.

	Unadjusted means									
	Mean Arterial Pressure (mmHg)		Pulse Wave Velocity (m/s)		Triglycerides [‡] (mg/dL)		Non- HDL-Cholesterol (mg/dL)		Glucose (mg/dL)	
	N	mean (SD)	N	mean (SD)	N	mean (SD)	N	mean (SD)	N	mean (SD)
Family income at birth (tertile)	7016	p=0.2903	5042	p=0.4718	6939	p<0.0001	6916	p<0.0001	6916	p=0.5593
First	2575	90.1 (10.0)	1959	6.0 (0.9)	2552	4.5 (0.5)	2549	118.5 (36.9)	2548	89.7 (24.3)
Second	2289	90.5 (9.7)	1575	6.1 (1.0)	2271	4.6 (0.5)	2266	123.3 (35.5)	2261	89.4 (19.7)
Third	2152	90.0 (9.3)	1508	6.1 (1.0)	2116	4.6 (0.5)	2101	124.0 (35.3)	2107	89.0 (22.8)
Family income in adulthood (tertile)	6709	p<0.01	4847	p=0.6095	6648	p<0.0001	6628	p<0.01	6626	p=0.2137
First	2303	89.6 (9.8)	1644	6.1 (1.0)	2278	4.5 (0.5)	2276	119.7 (36.8)	2272	89.9 (25.3)
Second	2181	90.6 (9.7)	1588	6.1 (1.0)	2178	4.5 (0.5)	2171	122.3 (35.1)	2170	88.7 (20.6)
Third	2225	90.3 (9.3)	1615	6.0 (0.9)	2192	4.6 (0.5)	2181	123.1 (35.5)	2184	89.4 (20.5)
Maternal schooling (years of study)	7092	p=0.1978	5106	p<0.05	7012	p<0.0001	6989	p<0.05	6989	p=0.3070
0- 8 years	5274	90.2 (9.7)	3788	6.1 (0.9)	5242	4.5 (0.5)	5234	121.4 (36.5)	5228	89.5 (22.3)
9 - 11 years	1042	90.5 (9.4)	818	6.0 (1.0)	1013	4.6 (0.5)	1008	120.2 (35.0)	1010	88.4 (19.3)
>= 12 years	776	89.7 (9.5)	500	6.1 (1.1)	757	4.6 (0.5)	747	125.1 (34.3)	751	89.6 (26.4)
Education in adulthood (years of study)	7037	p<0.0001	5087	p=0.8810	6973	p<0.0001	6950	p<0.0001	6950	p<0.05
0- 8 years	1966	90.5 (10.1)	1453	6.1 (1.0)	1948	4.5 (0.5)	1948	118.5 (38.2)	1944	90.4 (27.6)
9 - 11 years	2509	90.6 (9.4)	1913	6.0 (0.9)	2489	4.5 (0.5)	2482	120.6 (35.7)	2484	90.0 (18.3)
>= 12 years	2562	89.5 (9.5)	1721	6.0 (1.0)	2536	4.6 (0.5)	2520	124.8 (33.9)	2522	88.4 (21.2)
Change in family income	6647	p<0.05	4788	p=0.1702	6587	p<0.0001	6567	p<0.0001	6565	p=0.3999
Always poor	1145	89.5 (9.9)	841	6.0 (0.9)	1131	4.5 (0.5)	1131	117.9 (37.4)	1131	89.9 (26.4)
Poor/non-poor	1279	90.6 (9.8)	1007	6.0 (0.9)	1272	4.5 (0.5)	1269	118.8 (36.5)	1268	89.5 (22.5)
Non-poor/poor	1130	89.8 (9.7)	776	6.1 (1.0)	1120	4.5 (0.5)	1118	121.6 (36.2)	1114	89.9 (24.3)
Never poor	3093	90.3 (9.4)	2164	6.1 (1.0)	3064	4.6 (0.5)	3049	124.5 (34.7)	3052	88.9 (19.8)

ANOVA

ARTIGO 3

Associação da posição socioeconômica na infância com níveis de lipídios no sangue em adultos: uma revisão sistemática.

O artigo será submetido à Revista Ciência & Saúde Coletiva

Normas: <https://cienciaesaudecoletiva.com.br/uploads/arquivos/Atualizacao-CSC-portugues-2022-REV-Normas.pdf>

Associação da posição socioeconômica na infância com níveis de lipídios no sangue em adultos: uma revisão sistemática

Vânia Pereira Oliveira, MSc^{1*}

<http://orcid.org/0000-0001-7240-0992>

Mariane da Silva Dias, PhD¹

<http://orcid.org/0000-0003-4995-4748>

Bernardo Lessa Horta, PhD¹

<http://orcid.org/0000-0001-9843-412X>

¹ Federal University of Pelotas - Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, RS, Brazil.

*** Autor para correspondência:**

Vânia Pereira Oliveira

Universidade Federal de Pelotas

Rua Marechal Deodoro, 1160 (3º andar), CEP: 96020-220, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil.

Tel/fax: +55 (53) 3284-1300

E-mail: vania_svp@hotmail.com

Resumo

Este estudo teve por objetivo revisar sistematicamente as evidências da associação entre posição socioeconômica na infância e lipídios sanguíneos na idade adulta. Buscas independentes foram realizadas nas bases de dados PubMed, LILACS, Web of Science, em janeiro de 2023. O protocolo desta revisão sistemática foi registrado no PROSPERO (número de registro: CRD42023393736). Ao final da revisão da literatura, oito estudos foram incluídos, dois transversais e seis coortes prospectivas. As variáveis usadas para avaliar a posição socioeconômica na infância incluíram escolaridade materna, ocupação paterna ou dos pais, renda familiar e índice de riqueza. As evidências indicam que a menor posição socioeconômica está associada com menores níveis de HDL. Por outro lado, colesterol total, LDL e triglicerídeos não apresentaram associação com posição socioeconômica na infância. Os achados devem ser interpretados com cautela devido ao pequeno número de estudos incluídos. Mais estudos prospectivos, com alta qualidade metodológica, são necessários, principalmente em países da baixa e média renda.

Palavras-chaves: Posição socioeconômica; Lipídios; Revisão Sistemática

Abstract

This study aimed at systematically review the evidence on the association between socioeconomic status in childhood and blood lipids in adulthood. Independent searches were performed in PubMed, LILACS, Web of Science databases, in January 2023. The protocol of this systematic review was registered in PROSPERO (registration number: CRD42023393736). At the end of the literature review, eight studies were included, two cross-sectional and six prospective cohorts. Variables used to assess childhood socioeconomic status included maternal education, paternal or parental occupation, household income, and wealth index. Evidence indicates that lower socioeconomic status is associated with lower HDL levels. On the other hand, total cholesterol, LDL and triglycerides were not associated with socioeconomic position in childhood. Findings should be interpreted with caution due to the small number of included studies. More prospective studies, with high methodological quality, are needed, especially in low- and middle-income countries.

Keywords: Socioeconomic status; Lipids; Systematic review

Introdução

Evidência oriundas de países de renda alta, mostram que a pobreza na infância, independente da posição socioeconômica na idade adulta, é fortemente associada ao desenvolvimento de fatores de risco cardiovascular¹⁻³, como, por exemplo, hipertensão arterial⁴ e obesidade⁵⁻⁷. Em relação ao metabolismo de lipídios, as evidências são inconclusivas⁸⁻¹¹.

As principais evidências são de estudos realizados em países de alta renda^{12, 13}. Um estudo realizado na Finlândia mostrou que crianças que cresceram em famílias com baixo nível socioeconômico tinham níveis mais elevados de colesterol total, LDL e triglicerídeos na vida adulta, em comparação com aquelas que cresceram em famílias com alto nível socioeconômico¹². Além disso, essas crianças também apresentaram maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares na vida adulta. Outro estudo, realizado nos Estados Unidos, mostrou que adultos que cresceram em famílias com menor renda tinham níveis mais baixos de HDL e maiores níveis de triglicerídeos, independente de outros fatores de risco¹³. Esses indivíduos também tinham maior risco de desenvolver síndrome metabólica, uma condição que envolve dislipidemia, hipertensão e resistência à insulina.

Em países de baixa e média renda o papel do nível socioeconômico na infância na determinação dos níveis lipídicos pode ser diferente^{8,11}. Estudo realizado na Índia mostrou que as crianças que cresceram em famílias com baixa renda tinham níveis menores de colesterol total e LDL, em comparação com aquelas que cresceram em famílias com maior nível socioeconômico⁸.

Uma possível explicação para a associação é que indivíduos expostos ao menor nível socioeconômico na infância são mais propensos a se envolver em comportamentos que estariam associados com maior níveis de lipídeos, como tabagismo^{14,15} e dieta pouco saudável^{15,16}. Outra possível explicação para a relação entre o status socioeconômico na infância e os níveis de lipídios na idade adulta é o estresse crônico e as experiências adversas na infância. Indivíduos de origens econômicas mais baixas são mais propensos a sofrer estresse crônico e experiências adversas na infância, como as decorrentes da pobreza, a negligência e os abusos^{17,18}. Essas experiências podem levar ao estresse tóxico, que altera o mecanismo de alostase corporal e aumentar o risco de desenvolver doenças na idade adulta¹⁹.

O presente estudo teve por objetivo revisar sistematicamente as evidências referentes à associação entre posição socioeconômica na infância e níveis de lipídios sanguíneos na idade adulta.

Materiais e métodos

Foi realizada uma busca bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, Web of Science e LILACS, usando os seguintes termos para posição socioeconômica: *socioeconomic position; socioeconomic status; social status; social class; income*. Cada um dos termos relacionados a posição socioeconômica foi combinado com os termos relacionados aos níveis de lipídios: *dyslipidemia; lipid parameters; serum lipid; lipid profile; blood lipids; cholesterol; triglycerides*. Em todas as bases, a busca foi realizada cobrindo o período desde o seu início até janeiro de 2023. Foram incluídos estudos observacionais que investigaram a associação entre posição socioeconômica na infância e níveis de lipídios na idade adulta. O protocolo da revisão sistemática foi registrado no PROSPERO (número de registro: CRD42023393736).

As buscas bibliográficas foram realizadas de forma independente por dois pesquisadores (VPO e MSD). Eventuais discordâncias entre os pesquisadores foram solucionadas por um terceiro avaliador (BLH).

Na revisão da literatura, foram excluídos estudos: que não investigaram medidas de posição socioeconômica na infância; que não avaliaram o desfecho em adultos (restritos à infância/adolescência); que apresentam medidas combinadas com outros indicadores (Síndrome Metabólica, Saúde Cardiovascular Ideal, Escore de Framingham) ou usaram pontos de corte para níveis de lipídeos; artigos de revisão, editoriais, resumos e comentários; que não relataram diferença média dos desfechos avaliados (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicerídeos); ou que não informaram o intervalo de confiança da diferença entre as médias, o erro padrão ou não forneceram dados que permitissem estimar esses parâmetros.

Usando um protocolo padronizado, as seguintes informações foram extraídas de cada estudo: nome do autor; ano de publicação; país de coleta de dados; tamanho da amostra; taxa de acompanhamento; delineamento do estudo; idade na avaliação da exposição; idade na avaliação do desfecho; indicador de posição socioeconômica na infância; controle para confundimento; controle para potenciais mediadores; medidas de associação e sua precisão (diferença média; SD; SE ou 95% CI). A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada de acordo com os critérios da Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Essa escala usa um sistema de estrelas para avaliar a qualidade em oito itens e três domínios (seleção, comparabilidade e desfecho), com um máximo de uma estrela para cada item, exceto para o domínio de comparabilidade que pode ser atribuído até duas estrelas. A pontuação da qualidade metodológica para os estudos de coorte foi calculada em três componentes: seleção (0 - 4 pontos), comparabilidade com base no delineamento e análise (0 - 2 pontos) e avaliação do desfecho (0 - 3 pontos). Ao total foram atribuídos no máximo 9 pontos.

A análise de dados utilizou o software Stata 16.0. Inicialmente os estudos foram combinados usando modelo fixo. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada usando a estatística I^2 de Higgins e Thompson. Se a heterogeneidade era elevada ($I^2 > 75\%$ ou P heterogeneidade $< 0,05$), as estimativas foram combinadas usando modelo randômico.

Resultados

A busca bibliográfica identificou 13.454 registros e, após a exclusão das duplicadas (7041), 6.413 títulos foram avaliados. Ao final da análise dos títulos e resumos e exclusão daqueles que eram obviamente irrelevantes, 46 publicações foram avaliadas para inclusão no estudo. Após a leitura desses artigos, oito foram incluídos na revisão^{3,8,9,11,12,20-22}. A **Figura 1** apresenta o fluxograma de seleção das publicações.

Os estudos incluídos na revisão foram publicados entre 1996 e 2020 e estão descritos na **Tabela 1**. Dois estudos eram transversais^{8,9} e seis eram coortes prospectivas^{3,11,12,20-22}. Dois estudos foram conduzidos em países de baixa e média renda^{8,11}. Os indicadores usados para medir a posição socioeconômica na infância incluíram escolaridade materna²⁰, ocupação paterna^{3,9,21,22} ou dos pais¹², renda familiar¹¹ e índices de riqueza⁸. Quanto à qualidade dos estudos, de acordo com a escala de Newcastle-Ottawa, observou-se boa qualidade metodológica nos oito estudos (**Tabela 3**).

Colesterol total

A associação entre posição socioeconômica na infância e colesterol total na idade adulta foi avaliada em seis estudos (oito estimativas) (**Tabela 1**). Em três estudos foram encontradas associações positivas significativas entre a posição socioeconômica na infância e o colesterol total na idade adulta. Em estudo, conduzido no Reino, avaliou a associação da ocupação dos pais na infância com os níveis de colesterol total, em uma amostra de homens, entre 40 e 59 anos e mostrou uma estimativa média não ajustada de -0,050 mmol/L (95% IC -0.051; -0.048) nos níveis de colesterol de indivíduos filhos de trabalhadores manuais em relação a profissionais mais qualificados²². Estudo, conduzido no Brasil, mostrou uma estimativa média não ajustada de -0,657 mmol/L (95% IC -1.015; -0.300) nos níveis de colesterol de indivíduos entre 23 e 25 anos, somente no sexo masculino, comparando aqueles que nasceram em famílias que do primeiro tercil de renda em relação aos que estavam no terceiro tercil de renda (mais alta)¹¹. Entre as mulheres a associação não foi significativa¹¹. Mallinson e cols. avaliaram a associação de um Índice de bens domésticos na infância com o colesterol total na idade adulta (média de 37,5 anos) de ambos os sexos, na Índia, e mostrou uma diferença média ajustada para

idade e sexo de -0.072 mmol/L (95% IC -0.102; -0.041) para cada decréscimo de um desvio padrão do índice de bens⁸.

Um estudo, realizado no Reino Unido, mostrou uma associação negativa significativa, apenas no sexo feminino, entre ocupação paterna na infância e colesterol total em indivíduos com idade média de 55 anos, com diferença média de 0.190 mmol/L (95% IC 0.033; 0.346) em filhas de pais com ocupação manual comparadas com filhas de profissionais mais qualificados⁹. Entre os homens não foi encontrada associação significativa⁹.

A **Tabela 2** mostra a estimativa agrupada, com diferença média no colesterol total entre indivíduos de posição socioeconômica mais baixa em comparação aos indivíduos de posição socioeconômica mais alta, de -0,014mmol/L (95% Intervalo de Confiança: -0,126; 0,098).

HDL colesterol

Foram identificados seis estudos que avaliaram a associação entre posição socioeconômica na infância e HDL colesterol em adultos.

Todos os estudos incluídos apresentaram estimativas médias com menores níveis de colesterol HDL em indivíduos de posição socioeconômica mais baixa na infância, no entanto nem todas as estimativas foram significativas. Em um estudo realizado na Finlândia, com estimativas ajustadas para idade e nível socioeconômico na idade adulta foi encontrada associação positiva significativa apenas entre os homens¹². Por outro lado, estudos realizados no Brasil¹¹ e no Reino Unido⁹ apresentaram associações positivas significativas apenas em indivíduos do sexo feminino (**Tabela 1**).

Os indivíduos de posição socioeconômica mais baixa apresentaram menor nível de HDL colesterol, diferença média agregada de -0,076mmol/L (95% Intervalo de Confiança -0,136; -0,017).

LDL colesterol

A associação entre a posição socioeconômica na infância e LDL colesterol em adultos foi avaliada em quatro estudos (**Tabela 1**). Um estudo realizado em Israel, avaliou a associação da ocupação paterna no nascimento com os níveis de colesterol LDL em indivíduos com idade média de 32,4 anos e mostrou que em uma amostra de ambos os sexos, aqueles indivíduos que os pais eram trabalhadores manuais tiveram níveis de colesterol LDL em média 0.116mmol/L (95% IC 0.022; 0.208) maiores do que os filhos de pais mais qualificados²¹.

Por outro lado, um estudo prospectivo conduzido no Brasil, mostrou menores níveis de colesterol LDL, -0.564 mmol/L (95% IC -0.870; -0.285), em indivíduos de 23 a 25 anos que

nasceram em famílias de tercil de renda mais baixo, somente entre mulheres¹¹. Outro estudo, conduzido na Índia, com indivíduos com idade média de 37,5 anos, também apresentou estimativas de menores níveis de colesterol LDL, -0.055 mmol/L (95% IC -0.083; -0.027), em participantes que tiveram uma menor renda na infância avaliada através de um índice de bens domésticos⁸. Um estudo, conduzido na Finlândia, que apresentou estimativa ajustada para renda na idade adulta, não apresentou diferença significativa para ambos os sexos¹².

A **Tabela 2** mostra que não foi encontrada associação entre a posição socioeconômica na infância e colesterol LDL em adultos.

Triglicerídeos

Quatro estudos avaliaram a associação entre a posição socioeconômica na infância e triglicerídeos em adultos (**Tabela 1**). Considerando que os triglicerídeos apresentam distribuição assimétrica, estudos que não transformaram os triglicerídeos em logaritmo não foram incluídos nas estimativas agrupadas.

Os quatro estudos incluídos na revisão, apresentaram estimativas agrupadas para ambos os sexos. Dois estudos, conduzidos na Índia⁸ e em Israel²¹, apresentaram associação positiva significativa da posição socioeconômica na infância com os níveis de triglicerídeos na idade adulta e outros dois estudos, conduzidos no Reino Unido, apresentaram associação negativa significativa^{3,20}.

Na análise combinada, não observamos associação entre a posição socioeconômica na infância e níveis triglicerídeos em adultos. A estimativa combinada foi de 0,133mmol/L (Intervalo de Confiança 95%: -0,054; 0,320), entre os indivíduos de posição socioeconômica mais baixa em comparação aos indivíduos de posição socioeconômica mais alta.

Discussão

De acordo com o nosso conhecimento, esta é a primeira revisão sistemática que avaliou a associação entre posição socioeconômica na infância e níveis de lipídios, em adultos. Encontramos que a baixa posição socioeconômica na infância está associada com menores níveis de HDL. Por outro lado, não encontramos associação entre posição socioeconômica na infância e resultados prejudiciais à saúde de: colesterol total, LDL e triglicerídeos.

A associação do baixo nível socioeconômico com menor HDL pode ser explicada pelo estilo de vida, com a alimentação inadequada²³, tabagismo^{24,25}, baixo nível de atividade física²⁶ e obesidade^{24,25}, sendo mais prevalentes entre os mais pobres. Em relação aos outros indicadores, a elevada heterogeneidade entre os estudos e o pequeno número de publicações

podem ter reduzido o poder estatístico para encontrar associações.

Em relação ao local do estudo, a maioria dos estudos foi conduzida em países de alta renda^{3,9,12,20-22}. As análises combinadas mostraram que posição socioeconômica mais baixa estava associada com maior nível de LDL em estudos conduzidos em países de alta renda. Estudos conduzidos na Índia⁸ e no Brasil¹¹, países de média renda, observaram associação negativa do nível socioeconômico com colesterol total e LDL, diferindo dos resultados encontrados em países de renda alta. Os diferentes estágios das transições demográfica, epidemiológica e nutricional entre os países pode explicar as diferenças entre os estudos²⁷⁻²⁹. Na transição epidemiológica, são observados concomitantemente o declínio da desnutrição e aumentos das doenças não transmissíveis. Em geral, os fatores de risco para doenças cardiovasculares aumentam primeiro em grupos privilegiados. No entanto, à medida que a classe média se expande e a transição epidemiológica avança, indivíduos de menor nível socioeconômico tendem a adquirir os fatores de risco por último, principalmente devido à atividade física geralmente associada ao seu trabalho³⁰.

Um aspecto importante a ser destacado é a heterogeneidade entre os indicadores utilizados para avaliar a posição socioeconômica na infância, como por exemplo educação materna, ocupação dos pais, renda familiar e índices de riqueza. Essas dimensões apesar de inter-relacionadas podem atuar de diferentes maneiras nos desfechos de saúde^{31,32}. Enquanto a renda afeta diretamente o acesso a bens e serviços, incluindo cuidados de saúde, educação e moradia, a escolaridade pode influenciar, através do conhecimento sobre hábitos de vida saudáveis e ao acesso a informações de saúde^{31,32}, na aquisição de hábitos saudáveis.

Em relação aos controle para fatores de confusão, um estudo prospectivo conduzido na Finlândia, ajustou as estimativas para a posição socioeconômica na idade adulta, um possível moderador, o que pode subestimar a estimativa¹². Quanto à qualidade dos estudos, de acordo com a escala de Newcastle-Ottawa, observou-se boa qualidade metodológica nos oito estudos.

Uma limitação da presente revisão foi o pequeno número de estudos identificados. Assim como, os diferentes instrumentos utilizados para avaliar a posição socioeconômica na infância. No entanto, não podemos excluir a possibilidade de viés de publicação uma vez que os estudos com resultados negativos e com amostras pequenas apresentam menores chances de ser publicados.

Conclusão

As evidências da presente revisão indicam que o baixo nível socioeconômico na infância está associado com menores níveis de HDL. Por outro lado, observamos limitado suporte para uma associação entre posição socioeconômica na infância e níveis de Colesterol total, LDL e

Triglicerídeos em adultos.

Devido à escassez de evidências mais estudos prospectivos, com elevada qualidade metodológica são necessários. Há também a necessidade de estudos de países de baixa renda, pois as evidências de países de alta renda podem não ser generalizadas para esses cenários.

Financiamento

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Referências

1. Pollitt RA, Rose KM, Kaufman JS. Evaluating the evidence for models of life course socioeconomic factors and cardiovascular outcomes: A systematic review. *BMC Public Health*. 2005;5:1–13.
2. Galobardes B, Smith GD, Lynch JW. Systematic review of the influence of childhood socioeconomic circumstances on risk for cardiovascular disease in adulthood. *Ann Epidemiol*. 2006;16(2):91–104.
3. Power C, Atherton K, Strachan DP, Shepherd P, Fuller E, Davis A, et al. Life-course influences on health in British adults: effects of socio-economic position in childhood and adulthood. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2007;36(3):532–9. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-17255345>
4. Lawlor DA, Smith GD. Early life determinants of adult blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2005 May;14(3):259–64. Available from: <http://journals.lww.com/00041552-200505000-00012>
5. Newton S, Braithwaite D, Akinyemiju TF. Socio-economic status over the life course and obesity: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(5):1–15.
6. González D, Nazmi A, Victora CG. Childhood poverty and abdominal obesity in adulthood: a systematic review. *Cad Saude Publica*. 2009;25(suppl 3):S427–40.
7. Bridger Staats C, Kelly Y, Lacey RE, Blodgett JM, George A, Arnot M, et al. Life course socioeconomic position and body composition in adulthood: a systematic review and narrative synthesis. *Int J Obes*. 2021;45(11):2300–15.
8. Mallinson PAC, Lieber J, Bhogadi S, Kinra S. Childhood socio-economic conditions and risk of cardiovascular disease: Results from a pooled sample of 14 011 adults from India. *J Epidemiol Community Health*. 2020;74(10):831–7.
9. Brunner E, Shipley MJ, Blane D, Smith GD, Marmot MG. When does cardiovascular risk start? Past and present socioeconomic circumstances and risk factors in adulthood. *J Epidemiol Community Heal* [Internet]. 1999;53(12):757–64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1756821>

10. Blane D, Hart CL, Smith GD, Gillis CR, Hole DJ, Hawthorne VM. Association of cardiovascular disease risk factors with socioeconomic position during childhood and during adulthood. *BMJ* [Internet]. 1996;313(7070):1434–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2352956>
11. Figueiredo FP, Silva AAM, Bettiol H, Barbieri MA, Batista RFL, Lamy Filho F, et al. Early life, current socioeconomic position and serum lipids in young adulthood of participants in a cohort study initiated in 1978/1979. *Braz J Med Biol Res* [Internet]. 2007;40(9):1267–76. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-17713661>
12. Kivimäki M, Davey Smith G, Juonala M, Ferrie JE, Keltikangas-Järvinen L, Elovainio M, et al. Socioeconomic position in childhood and adult cardiovascular risk factors, vascular structure, and function: Cardiovascular risk in young Finns study. *Heart*. 2006;92(4):474–80.
13. Wang YZ, Zhao W, Ammous F, Song Y, Du J, Shang L, et al. DNA Methylation Mediates the Association Between Individual and Neighborhood Social Disadvantage and Cardiovascular Risk Factors. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022;9:848768. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9162507>
14. Hiscock R, Bauld L, Amos A, Fidler JA, Munafò M. Socioeconomic status and smoking: a review. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2012 Feb;1248(1):107–23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2011.06202.x>
15. Allen L, Williams J, Townsend N, Mikkelsen B, Roberts N, Foster C, et al. Socioeconomic status and non-communicable disease behavioural risk factors in low-income and lower-middle-income countries: a systematic review. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2017 Mar;5(3):e277–89. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X1730058X>
16. Darmon N, Drewnowski A. Contribution of food prices and diet cost to socioeconomic disparities in diet quality and health: a systematic review and analysis. *Nutr Rev* [Internet]. 2015 Oct;73(10):643–60. Available from: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article-lookup/doi/10.1093/nutrit/nuv027>
17. Raposa EB, Bower JE, Hammen CL, Najman JM, Brennan PA. Inflammation: The role of negative health behaviors. *Psychol Sci*. 2015;25(6):1268–74.

18. Taylor SE. Mechanisms linking early life stress to adult health outcomes. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2010 May 11;107(19):8507–12. Available from: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1003890107>
19. Misiak B, Stańczykiewicz B, Pawlak A, Szewczuk-Bogusławska M, Samochowiec J, Samochowiec A, et al. Adverse childhood experiences and low socioeconomic status with respect to allostatic load in adulthood: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2022;136(November 2021).
20. Iwundu C, Pang D, Pappas Y. Childhood maternal school leaving age (Level of education) and risk markers of metabolic syndrome in mid-adulthood: Results from the 1958 british birth cohort. *Diabetes, Metab Syndr Obes*. 2020;13:3761–71.
21. Savitsky B, Manor O, Friedlander Y, Burger A, Lawrence G, Calderon-Margalit R, et al. Associations of socioeconomic position in childhood and young adulthood with cardiometabolic risk factors: the Jerusalem Perinatal Family Follow-Up Study. *J Epidemiol Community Heal* [Internet]. 2017;71(1):43–51. Available from: <https://dx.doi.org/10.1136/jech-2014-204323>
22. Wannamethee SG, Whincup PH, Shaper G, Walker M. Influence of fathers' social class on cardiovascular disease in middle-aged men. *Lancet (London, England)*. 1996 Nov;348(9037):1259–63.
23. Mahley RW, Arslan P, Pekcan G, Pépin GM, Agaçdiken A, Karaagoglu N, et al. Plasma lipids in Turkish children: impact of puberty, socioeconomic status, and nutrition on plasma cholesterol and HDL. *J Lipid Res* [Internet]. 2001;42(12):1996–2006. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-11734572>
24. Hoveling LA, Liefbroer AC, Bültmann U, Smidt N. Understanding socioeconomic differences in incident metabolic syndrome among adults: What is the mediating role of health behaviours? *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2021;148(September 2020):106537. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106537>
25. Rouvre M, Vol S, Gusto G, Born C, Lantieri O, Tichet J, et al. Low High Density Lipoprotein Cholesterol: Prevalence and Associated Risk-Factors in a Large French Population. *Ann Epidemiol*. 2011;21(2):118–27.

26. Gouveia ÉR, Ihle A, Kliegel M, Freitas DL, Jurema J, Tinôco MA, et al. The relationship of physical activity to high-density lipoprotein cholesterol level in a sample of community-dwelling older adults from Amazonas, Brazil. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 2017;73:195–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2017.08.004>
27. de Mestral C, Stringhini S. Socioeconomic Status and Cardiovascular Disease: an Update. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(11).
28. Miranda JJ, Barrientos-Gutiérrez T, Corvalan C, Hyder AA, Lazo-Porras M, Oni T, et al. Understanding the rise of cardiometabolic diseases in low- and middle-income countries. *Nat Med*. 2019;25(11):1667–79.
29. Maire B, Lioret S, Gartner A, Delpeuch F. [Nutritional transition and non-communicable diet-related chronic diseases in developing countries]. *Sante* [Internet]. 12(1):45–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11943638>
30. Kreamsoulas C, Anand SS. The impact of social determinants on cardiovascular disease. *Can J Cardiol*. 2010;26(SUPPL. C):8C-13C.
31. Galobardes B, Lynch J, Smith GD. Measuring socioeconomic position in health research. *Br Med Bull*. 2007;81–82(1):21–37.
32. Krijnen HK, Hoving LA, Liefbroer AC, Bültmann U, Smidt N. Socioeconomic differences in metabolic syndrome development among males and females, and the mediating role of health literacy and self-management skills. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2022;161(January):107140. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2022.107140>

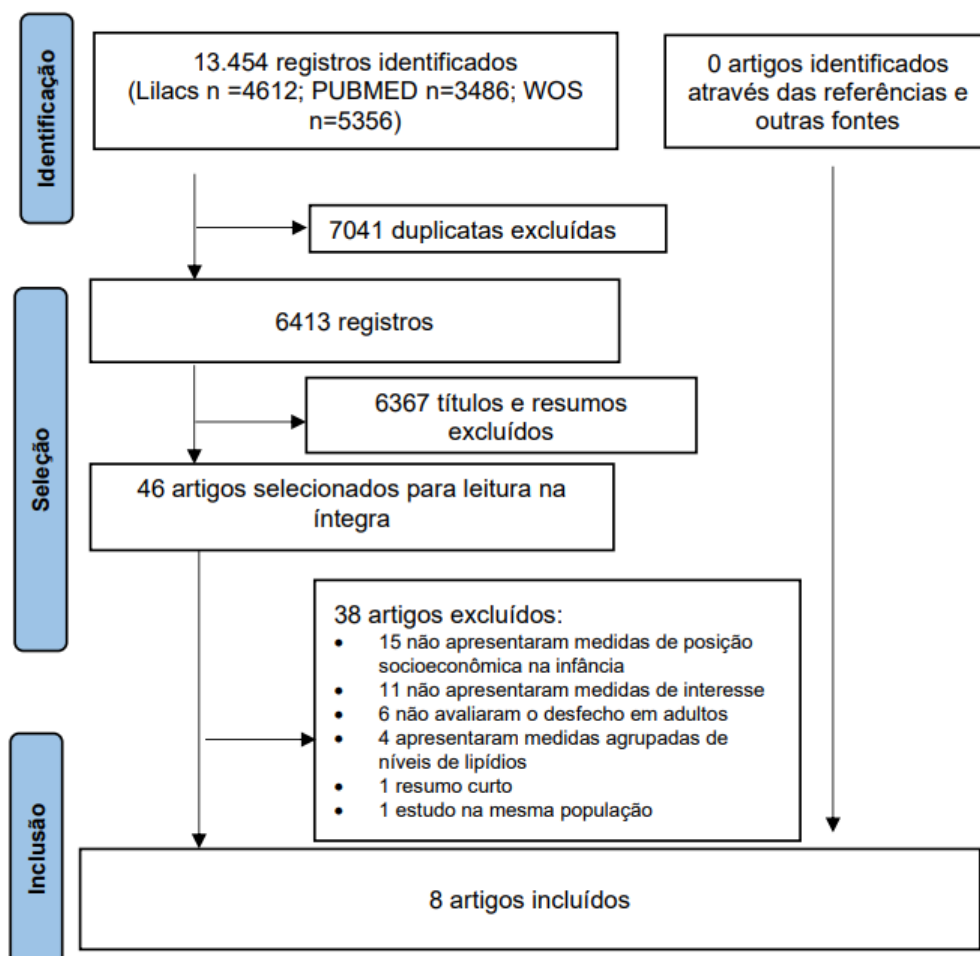


Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos, revisão sistemática sobre associação entre posição socioeconômica na infância e níveis de lipídios no sangue, em adultos.

Tabela 1. Descrição dos estudos incluídos que avaliaram a associação de indicadores de posição socioeconômica na infância com níveis de lipídios no sangue em adultos (n=8).

Autor/ País/ Ano	Delineamen to	Amostra	Idade – Resultado	Medida de posição socioeconômica na infância	Controle para confusão / <u>mediador</u>	Gênero	Colesterol Total (mmol/L) - Diferença média (IC95%)^a
Mallinson; Índia; 2020	Transversal	14.011	37,5 anos	<i>Standard Living Index</i> (SLI) - recordação de bens domésticos na infância (10-12 anos)	Idade, sexo	Ambos	-0,072 (IC 95% -0,102; -0,041) Diferença por decréscimo de 1 SD no SLI
Power; Reino Unido; 2007	Coorte prospectiva	9377	45 anos	Ocupação do pai (Nascimento - 7 anos)	Sexo	Ambos	0,180 (IC 95% -0,001; 0,037) Diferença de ocupação manual para profissional qualificado
Figueiredo; Brasil; 2007	Coorte prospectiva	845	23-25 anos	Renda familiar categorizada em tercis (Nascimento)	Não ajustada	Masculino	-0,657 (IC 95% -1,015; -0,300) Diferença do 1º tercil para 3º tercil de renda
Figueiredo; Brasil; 2007	Coorte prospectiva	857	23-25 anos	Renda familiar categorizada em tercis (Nascimento)	Não ajustada	Feminino	-0,236 (IC 95% -0,549; 0,078) Diferença do 1º tercil para 3º tercil de renda
Kivimaki; Finlândia; 2006	Coorte prospectiva	852	31,8 anos	Status ocupacional dos pais (3- 18 anos)	Idade, <u>posição</u> <u>socioeconômica adulta</u>	Masculino	0,020 (IC 95% -0,078; 0,118) Diferença de ocupação manual para profissional qualificado
Kivimaki; Finlândia; 2006	Coorte prospectiva	1064	31,8 anos	Status ocupacional dos pais (3- 18 anos)	Idade, <u>posição</u> <u>socioeconômica adulta</u>	Feminino	0,040 (IC 95% -0,028; 0,128) Diferença de ocupação manual para profissional qualificado
Brunner; Reino Unido; 1999	Transversal	4774	55 anos	Ocupação do pai (recordatório)	Idade	Masculino	0,030 (IC 95% -0,087; 0,147) Diferença de ocupação manual para profissional qualificado
Brunner; Reino Unido; 1999	Transversal	2206	55 anos	Ocupação do pai (recordatório)	Idade	Feminino	0,190 (IC 95% 0,033; 0,346) Diferença de ocupação manual para profissional qualificado
Wannamethee; Reino Unido; 1996	Coorte prospectiva	7735	40-59 anos	Ocupação do pai (recordatório)	Não ajustada	Masculino	-0,050 (IC 95% -0,051; -0,048) Diferença de ocupação manual para profissional qualificado

^aDiferença média entre baixa posição socioeconômica e alta posição socioeconômica (referência).

(Continuação) Tabela 1. Descrição dos estudos incluídos que avaliaram a associação de indicadores de posição socioeconômica na infância com níveis de lipídios no sangue em adultos (n=8).

Autor/ País/ Ano	Delineamen to	Amostra	Idade – Resultado	Medida de posição socioeconômica na infância	Controle para confusão / <u>mediador</u>	Gênero	Colesterol HDL (mmol/L) - Diferença média (IC 95%)^a
Iwundu Reino Unido; 2020	Coorte prospectiva	9367	44 anos	Escolaridade materna (Nascimento)	Não ajustada	Ambos	-0,070 (IC 95% -0,08; -0,04) Diferença da escolaridade básica para avançada
Savitsky; Israel; 2017	Coorte prospectiva	1132	32,4 anos	Ocupação do pai (Nascimento)	Sexo, origem, duração do jejum e 'yeshiva'	Ambos	-0,011 (IC 95% -0,054; 0,033) Diferença de ocupação manual para profissional qualificado
Figueiredo; Brasil; 2007	Coorte prospectiva	845	23-25 anos	Renda familiar categorizada em tercís (Nascimento)	Não ajustada	Masculino	-0,051 (IC 95% -0,149; 0,048) Diferença do 1º tercil para 3º tercil de renda
Figueiredo; Brasil; 2007	Coorte prospectiva	857	23-25 anos	Renda familiar categorizada em tercís (Nascimento)	Não ajustada	Feminino	-0,306 (IC 95% -0,427; -0,186) Diferença do 1º tercil para 3º tercil de renda
Kivimaki; Finlândia; 2006	Coorte prospectiva	852	31,8 anos	Status ocupacional dos pais (3-18 anos)	Idade, <u>posição socioeconômica adulta</u>	Masculino	-0,030 (IC 95% -0,049; -0,010) Diferença de ocupação manual para profissional qualificado
Kivimaki; Finlândia; 2006	Coorte prospectiva	1064	31,8 anos	Status ocupacional dos pais (3-18 anos)	Idade, <u>posição socioeconômica adulta</u>	Feminino	-0,010 (IC 95% -0,029; 0,009) Diferença de ocupação manual para profissional qualificado
Brunner; Reino Unido; 1999	Transversal	4774	55 anos	Ocupação do pai (recordatório)	Idade	Masculino	-0,040 (IC 95% -0,079; 0,000) Diferença de ocupação manual para profissional qualificado
Brunner; Reino Unido; 1999	Transversal	2206	55 anos	Ocupação do pai (recordatório)	Idade	Feminino	-0,230 (IC 95% -0,308; -0,151) Diferença de ocupação manual para profissional qualificado
Wannamethee; Reino Unido; 1996	Coorte prospectiva	7735	40-59 anos	Ocupação do pai (recordatório)	Não ajustada	Masculino	-0,030 (IC 95% -0,030; -0,029) Diferença de ocupação manual para profissional qualificado

^aDiferença média entre baixa posição socioeconômica e alta posição socioeconômica (referência).

(Continuação) Tabela 1. Descrição dos estudos incluídos que avaliaram a associação de indicadores de posição socioeconômica na infância com níveis de lipídios no sangue em adultos (n=8).

Autor/ País/ Ano	Delineamento	Amostra	Idade - Resultado	Medida de posição socioeconômica na infância	Controle para confusão / <u>mediador</u>	Gênero	Colesterol LDL (mmol/L) - Diferença média (IC 95%)^a
Mallinson; Índia; 2020	Transversal	14 011	37,5 anos	<i>Standard Living Index</i> (SLI) - recordação de bens domésticos na infância (10-12 anos)	Idade, sexo	Ambos	-0,055 (IC 95% -0,083; -0,027) Diferença por decréscimo de 1 SD no SLI
Savitsky; Israel; 2017	Coorte prospectiva	1132	32,4 anos	Ocupação do pai (Nascimento)	Sexo, origem, duração do jejum e 'yeshiva'	Ambos	0,116 (IC 95% 0,022; 0,208) Diferença de ocupação manual para profissional qualificado
Figueiredo; Brasil; 2007	Coorte prospectiva	845	23-25 anos	Renda familiar categorizada em tercis (Nascimento)	Não ajustada	Masculino	-0,564 (IC 95% -0,870; -0,258) Diferença do 1º tercil para 3º tercil de renda
Figueiredo; Brasil; 2007	Coorte prospectiva	857	23-25 anos	Renda familiar categorizada em tercis (Nascimento)	Não ajustada	Feminino	0,124 (IC 95%-0,144; 0,381) Diferença do 1º tercil para 3º tercil de renda
Kivimaki; Finlândia; 2006	Coorte prospectiva	852	31,8 anos	Status ocupacional dos pais (3-18 anos)	Idade, <u>posição socioeconômica adulta</u>	Masculino	0,020 (IC 95% -0,058; 0,098) Diferença de ocupação manual para profissional qualificado
Kivimaki; Finlândia; 2006	Coorte prospectiva	1064	31,8 anos	Status ocupacional dos pais (3-18 anos)	Idade, <u>posição socioeconômica adulta</u>	Feminino	0,050 (IC 95% -0,008; 0,108) Diferença de ocupação manual para profissional qualificado

(Continuação) Tabela 1. Descrição dos estudos incluídos que avaliaram a associação de indicadores de posição socioeconômica na infância com níveis de lipídios no sangue em adultos (n=8).

Autor/ País/ Ano	Delineamento	Amostra	Idade - Resultado	Medida de posição socioeconômica na infância	Controle para confusão / <u>mediador</u>	Gênero	Triglicerídeos (mmol/L) - Diferença média (IC 95%) ^a
Mallinson; Índia; 2020	Transversal	14 011	37,5 anos	<i>Standard Living Index</i> (SLI) - recordação de bens domésticos na infância (10-12 anos)	Idade, sexo	Ambos	-0,018 (IC 95% -0,032; -0,005) Diferença por decréscimo de 1 SD no SLI
Power; Reino Unido; 2007	Coorte prospectiva	9377	45 anos	Ocupação do pai (Nascimento-7 anos)	Sexo	Ambos	0,390 (IC 95% 0,030; 0,049) Diferença de ocupação manual para profissional qualificado
Iwundu; Reino Unido; 2020	Coorte prospectiva	9367	44 anos	Escolaridade materna (Nascimento)	Não ajustada	Ambos	0,160 (IC 95% 0,08; 0,24) Diferença da escolaridade básica para avançada
Savitsky; Israel; 2017	Coorte prospectiva	1132	32,4 anos	Ocupação do pai (Nascimento)	Sexo, origem, duração do jejum e 'yeshiva'	Ambos	-0,015 (IC 95% -0,028; -0,002) Diferença de ocupação manual para profissional qualificado

^aDiferença média entre baixa posição socioeconômica e alta posição socioeconômica (referência).

Tabela 2. Posição socioeconômica na infância e níveis de lipídios no sangue (Colesterol Total, HDL Colesterol, LDL Colesterol, Triglicerídeos (log)), em adultos: efeito randômico em subgrupos.

Subgrupos de análises	Colesterol Total		HDL Colesterol		LDL Colesterol		Triglicerídeos (log)	
	N	Diferença média ^a (mmol/L) - (IC95%)	N	Diferença média ^a (mmol/L) - (IC95%)	N	Diferença média ^a (mmol/L) - (IC95%)	N	Diferença média ^a (mmol/L) - (IC95%)
Faixa etária								
<35 anos	4	-0,170 (-0,464; 0,125)	5	-0,071 (-0,168; 0,026)	5	-0,025 (-0,233; 0,183)	1	0,001 (0,000; 0,002)
≥35 anos	5	0,048 (-0,063; 0,158)	4	-0,086 (-0,169; -0,003)	1	-0,055 (-0,083; -0,027)	3	0,178 (-0,057; 0,412)
Tamanho da amostra								
≤1000	3	-0,262 (-0,648; 0,125)	2	-0,176 (-0,426; 0,074)	3	-0,126 (-0,525; 0,273)		
1001-4999	1	0,040 (-0,038; 0,118)	3	-0,019 (-0,035; -0,003)	2	0,072 (0,011; 0,133)	1	0,001 (0,000; 0,002)
≥5000	5	0,048 (-0,063; 0,158)	4	-0,086 (-0,169; -0,003)	1	-0,055 (-0,083; -0,027)	3	0,178 (-0,057; 0,412)
Delineamento do estudo								
Transversal	3	0,034 (-0,113; 0,180)	2	-0,132 (-0,318; 0,054)	1	-0,055 (-0,083; -0,027)	1	-0,018 (-0,031; -0,005)
Coorte	6	-0,071 (-0,266; 0,124)	7	-0,058 (-0,114; -0,003)	5	-0,025 (-0,233; 0,183)	3	0,184 (-0,041; 0,408)
Local								
Países de baixa e média renda	3	-0,286 (-0,620; 0,047)	2	-0,176 (-0,426; 0,074)	3	-0,152 (-0,530; 0,226)	1	-0,018 (-0,031; -0,005)
Países de alta renda	6	0,063 (-0,018; 0,144)	7	-0,053 (-0,100; -0,007)	3	0,055 (0,013; 0,096)	3	0,184 (-0,041; 0,408)
Medida socioeconômica								
Escolaridade materna			1	-0,070 (-0,090; -0,050)			1	0,160 (0,080; 0,240)
Ocupação do pai/ dos pais	6	0,063 (-0,018; 0,144)	6	-0,052 (-0,109; 0,005)	3	0,055 (0,013; 0,096)	2	0,195 (-0,186; 0,577)
Renda familiar	2	-0,437 (-0,850; -0,025)	2	-0,176 (-0,426; 0,074)	2	-0,216 (-0,890; 0,459)		
Índices de riqueza	1	-0,072 (-0,102; -0,042)			1	-0,055 (-0,083; -0,027)	1	-0,018 (-0,031; -0,005)
Sexo								
Ambos	2	0,054 (-0,193; 0,301)	2	-0,044 (-0,101; 0,014)	2	0,024 (-0,142; 0,191)	4	0,133 (-0,054; 0,320)
Feminino	3	0,035 (-0,159; 0,230)	3	-0,175 (-0,352; 0,002)	2	0,053 (-0,003; 0,110)		
Masculino	4	-0,121 (-0,382; 0,139)	4	-0,030 (-0,031; -0,029)	2	-0,253 (-0,824; 0,319)		
Sangue em jejum								
Não	2	0,065 (-0,161; 0,290)	2	-0,049 (-0,088; -0,010)	4	0,025 (-0,046; 0,096)	2	0,279 (0,053; 0,504)
Sim	5	0,023 (-0,053; 0,099)	5	-0,059 (-0,132; 0,015)			2	-0,007 (-0,026; 0,011)
Sem informação	2	-0,437(-0,850; -0,025)	2	-0,176 (-0,426; 0,074)	2	-0,216 (-0,890; 0,459)		
Controles								
Não ajustada	3	-0,280 (-0,626; 0,067)	4	-0,105 (-0,218; 0,009)	2	-0,216 (-0,890; 0,459)	1	0,160 (0,080; 0,240)
Ajustada para idade e/ou sexo	4	0,076 (-0,053; 0,206)	2	-0,132 (-0,318; 0,054)	1	-0,055 (-0,083; -0,027)	2	0,186 (-0,214; 0,586)
Ajustada para renda adulta	2	0,032 (-0,029; 0,093)	2	-0,02 (-0,039; -0,000)	2	0,039 (-0,007; 0,086)		
Ajustada para estilo de vida			1	-0,011 (-0,054; 0,033)	1	0,116 (0,023; 0,209)	1	0,001 (0,000; 0,002)
Geral	9	-0,014 (-0,126; 0,098)	9	-0,076 (-0,136; -0,017)	6	-0,022 (-0,169; 0,126)	4	0,133 (-0,054; 0,320)

^aDiferença média entre baixa posição socioeconômica e alta posição socioeconômica (referência).

V. NOTA À IMPRENSA

Influência das condições de vida na infância na saúde do adulto.

As doenças cardiovasculares são uma das principais causas de morte em todo mundo e, geralmente, os sintomas têm início a partir da meia-idade (30 a 40 anos). Um estudo, realizado com dados de duas coortes de nascimentos de Pelotas (1982 e 1993), buscou identificar como os fatores socioeconômicos e nutricionais na infância afetam vários marcadores de risco metabólico em adultos jovens (22 e 30 anos).

Os resultados do estudo evidenciaram que o ganho de peso rápido após os dois anos de idade está relacionado a níveis mais elevados de marcadores de risco para doenças cardiovasculares. Além disso, o estado nutricional na idade adulta atua como mediador da relação do ganho de peso na infância e os marcadores de risco estudados, indicando que a prevenção obesidade, mesmo na idade adulta, pode reduzir o risco de doenças cardiovasculares.

Em relação à situação socioeconômica na infância, nas coortes de 1982 e 1993, em Pelotas, os participantes provenientes de famílias de maior renda e que se mantiveram nesta faixa de renda na idade adulta apresentaram os níveis mais elevados de triglicerídeos e colesterol não HDL, que representa um maior risco cardiovascular. Esses achados diferem dos resultados encontrados em países mais ricos, o que pode ser explicado pelos diferentes hábitos de vida. Em geral, o consumo de alimentos ultraprocessados, com alto teor de gorduras saturadas e açúcar, e o sedentarismo, afeta primeiro os indivíduos mais ricos e com o passar dos anos esses hábitos de vida pouco saudáveis passam a ser adotados pelos indivíduos de renda mais baixas.

O estudo foi conduzido pela doutoranda Vânia Pereira Oliveira, sob orientação do professor Dr. Bernardo Lessa Horta, do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, da Universidade Federal de Pelotas. A publicação completa do estudo pode ser encontrada na página do Programa (<http://www.epidemio-ufpel.org.br/>).