

Débora Moraes Coelho

CONDIÇÕES SOCIOECONÔMICAS NA INFÂNCIA E RIGIDEZ
ARTERIAL NA VIDA ADULTA SEGUNDO RAÇA/COR. ESTUDO
LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-Brasil).

Universidade Federal de Minas Gerais
Programas de Pós-Graduação em Saúde Pública
Belo Horizonte - MG
2018

Débora Moraes Coelho

CONDIÇÕES SOCIOECONÔMICAS NA INFÂNCIA E RIGIDEZ
ARTERIAL NA VIDA ADULTA SEGUNDO RAÇA/COR. ESTUDO
LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-Brasil).

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Saúde Pública da
Universidade Federal de Minas Gerais,
como requisito parcial para obtenção do
título de Mestre em Saúde Pública (Área de
Concentração em Epidemiologia).

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Lidyane do Valle Camelo
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Sandhi Maria Barreto

Belo Horizonte - MG
2018

C672 Coelho, Débora Moraes.
Condições socioeconômicas na infância e Rigidez Arterial na vida adulta segundo raça/cor [manuscrito]: estudo longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). / Débora Moraes Coelho. - - Belo Horizonte: 2018. 62f.: il.
Orientador (a): Lidyane do Valle Camelo.
Coorientador (a): Sandhi Maria Barreto.
Área de concentração: Saúde Pública.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Classe Social. 2. Escolaridade. 3. Rigidez Vascular. 4. Análise de Onda de Pulso. 5. Iniquidade Social. 6. Grupos de Populações Continentais. 7. Dissertações Acadêmicas. I. Camelo, Lidyane do Valle. II. Barreto, Sandhi Maria. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WA 300

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora

Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof^a. Denise Maria Trombert de Oliveira

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Ado Jório de Vasconcelos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Chefe do Departamento de Medicina Preventiva e Social

Prof. Antônio Thomáz G. da Matta Machado

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

Coordenadora

Prof^a. Eli Iola Gurgel Andrade

Sub-Coordenadora

Prof^a. Luana Giatti Gonçalves

Colegiado

Profa. Eli Iola Gurgel Andrade - Titular

Profa. Luana Giatti Gonçalves - Titular

Profa. Sandhi Maria Barreto - Titular

Profa. Waleska Teixeira Caiaffa – Titular

Profa. Mariângela Leal Cherchiglia – Titular

Prof. Francisco de Assis Acurcio - Suplente

Profa. Cibele Comini César - Suplente

Profa. Amélia Augusta Friche - Suplente

Profa. Ada Ávila Assunção - Suplente

Discente: Daniela Pena Moreira

Discente: Lívia Lovato Pires de Lemos

Ao meu padrasto Sebastião Coelho que amou-me como filha e o qual eu sempre tive como PAI. A vida não é a mesma depois de sua partida! Você sempre esteve presente em meus momentos de fraqueza, e hoje não está ao meu lado para festejar mais uma de minhas conquistas. Com palavras não consigo descrever o aperto que senti no peito ao imaginar o dia em que defenderia minha dissertação. Voltar os meus olhos para a plateia e não ver você junto à família e amigos, com tamanha emoção que transbordaria em seu semblante, não ouvir seus aplausos ou “sabia que conseguiria, tenho muito orgulho de você!”; não receber um abraço apertado que permitisse que dois corações acelerados entrasse em harmonia e batessem em um só ritmo... Olhei para o infinito através da pequena janela do meu quarto, suspirei e por um momento duvidei: “Meu Deus! Será que suportarei tão grande emoção?” Refleti em silêncio e então vi um dos principais motivos para seguir em frente... Não o veria, ou ouviria... porém o sentiria com todo amor que minha alma suporta pois sei que, onde quer que esteja, estará me assistindo, aplaudindo, abraçando, sorrindo orgulhoso, e que nossos sentimentos, por serem reais e puros, serão capazes de transcender a barreira física que inicialmente nos separa, permitindo neste momento, de uma forma especial, a união de nossos sentimentos...AMO VOCÊ!

Agradecimentos

Quero agradecer em primeiro lugar a Deus, quem sempre me brinda o seu amor e proteção, me mostrando sempre os caminhos para alcançar os meus objetivos.

À minha família, em especial minha mãe Maria Lúcia Coelho, que esteve sempre comigo nos momentos de sucesso e de dificuldade, me oferecendo consolo e segurança que não se encontram em qualquer outro lugar.

À minha amada tia Rita Martins por me amar como se fosse sua filha, e acima de tudo, ser minha melhor amiga, minha confidente. Por ter torcido e orado para que eu passasse na seleção do mestrado. Obrigada por estar sempre ao meu lado.

Aos meus tios Sara Coelho e Deni Souza, por serem sempre um porto seguro em minha vida.

Ao meu querido namorado Renato Bernardes, pelo amor, compreensão e paciência oferecida a cada dia.

A Victória por me receber com carinho em sua casa quando cheguei em BH, por me ensinar a ser mais tolerante, por compartilhar comigo o amor e cuidado de sua mãe Leda.

As minhas amigas Michelle Silva, Saionara Cristina e Júlia Sosa, pelo companheirismo, pelas noites de estudo, mas em especial pela presença constante e doce em minha vida, me dando força nos meus momentos fracos e me fazendo sorrir nos meus momentos de nostalgia.

À minha grande amiga Sara Teles, quem desde que cheguei aqui sempre soube me mostrar o seu carinho sincero e preocupação pelo meu bem-estar.

As minhas amigas Bárbara Santos e Jôsi Rodrigues, pelos debates e por todo carinho, escuta e amizade sincera

As minhas amigas, Aline Bárbara e Carolina Coelho, por todo apoio, acolhimento e compreensão.

Ao Júnior, meu grande amigo, quem sempre brindou o seu apoio incondicional para este trabalho.

A Lidyane Camelo, não tenho palavras... Agradeço por toda a orientação, disponibilidade, paciência, dedicação e conselho ao longo destes dois anos, os quais sem dúvida me ajudaram a amadurecer. Obrigada por ser um grande exemplo de professora e epidemiologista. Obrigada por ter uma aura que transborda tranquilidade e energia, por chegar sempre com sorriso largo em nossas reuniões, das quais era impossível sair desmotivada.

A professora Sandhi Maria Barreto, pelo exemplo em liderança e ética em pesquisa. Por instigar a busca permanente e de forma profunda do conhecimento. Por todo ensinamento, orientação e cuidado. Seu exemplo como pesquisadora e educadora contribuiu imensamente

para meu crescimento acadêmico e pessoal. E agradeço pela oportunidade de poder trabalhar no projeto ELSA-Brasil e, assim, compreender etapas importantes da pesquisa.

A professora Luisa Brant, agradeço infinitamente pela colaboração neste trabalho, pela disponibilidade e disposição. Obrigada pelas leituras criteriosas dos meus manuscrito.

A professora Luana, por me contagiar com sua paixão pela epidemiologia e o rigor técnico.

À toda equipe do ELSA-Brasil da UFMG, pelas discussões e aprendizados.

Aos participantes do ELSA-Brasil por serem fundamentais para esse estudo.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da UFMG por todos os ensinamentos e debates que ajudaram a consolidar a minha formação como epidemiologista.

Aos colegas do programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da UFMG, pelas incessantes discussões e auxílio nas dificuldades, em especial a Almerinda, Amanda, Maria, Tarciana, Daniela, Hugo e Antônio, por compartilhar nossas conquistas, medos e incertezas neste período de grandes aprendizados.

Aos funcionários da portaria do prédio da faculdade de medicina da UFMG e do Hospital Borges da Costa, e aos funcionários do restaurante universitário, por alegrar ainda mais meu dia com um bom dia ou boa tarde.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pela concessão da bolsa de mestrado.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Desvantagens socioeconômicas na infância estão associadas a maior risco cardiovascular (DCV) na vida adulta. Da mesma forma, indivíduos de cor preta apresentam piores marcadores de DCV. Entretanto, pouco se sabe sobre o efeito dessas duas desvantagens na rigidez arterial, importante marcador subclínico de risco cardiovascular (DCV).

OBJETIVOS: Investigamos a associação entre adversidades sociais e nutricionais na infância e aumento da rigidez arterial na idade adulta, de acordo com a raça / cor da pele.

MÉTODOS: Participaram 13.365 indivíduos da linha de base (2008-2010) do ELSA-Brasil, com idade entre 34 a 75 anos, sem diagnóstico de DCV. A rigidez arterial foi medida pela velocidade de onda de pulso carótida-femoral (VOPcf) em m/s; a condição socioeconômica na infância pela escolaridade materna e peso ao nascer e, a raça/cor foi autorrelatada. Covariáveis consideradas foram: idade, sexo, escolaridade do participante, atividade física, tabagismo, peso, altura, pressão arterial média, frequência cardíaca, diabetes e uso de medicamentos anti-hipertensivos. Foram usados modelos de regressão linear para analisar a relação das condições socioeconômicas na infância e VOPcf na vida adulta.

RESULTADOS: A escolaridade materna foi associada a VOPcf na vida adulta em todos os subgrupos de raça/cor, mas perdeu a significância após ajuste por escolaridade do participante entre brancos. Entre os indivíduos pardos e pretos, a menor escolaridade materna manteve-se associada a maior VOPcf na vida adulta independente da escolaridade atual e de variáveis comportamentais e clínicas. Em pretos, os filhos de mulheres que nunca frequentaram a escola apresentaram um aumento de 0,44m/s (IC 95%: 0,18;0,70) na média da VOPcf em relação aos indivíduos de mães que tinham o segundo grau completo ou mais. Em indivíduos pardos, esse aumento foi de 0,18m/s (IC 95%: 0,01;0,34). Por outro lado, a associação entre baixo peso ao nascer e maior VOPcf foi encontrada apenas entre brancos e, indivíduos brancos que foram baixo peso ao nascer apresentaram um aumento de 0,17m/s (IC 95%: 0,00;0,34) na média da VOPcf em relação aos indivíduos que nasceram com o peso adequado ($\geq 2,5$ kg e $\leq 4,0$ kg).

CONCLUSÃO: Nossos resultados sugerem que a exposição a adversidade social e nutricional na infância, aferida pela escolaridade materna, foi associada a maior rigidez arterial entre pardos e pretos, o que explica parcialmente a carga desproporcional de

morbimortalidade por doenças cardiovasculares desse grupo. O fato de a associação entre peso ao nascer e rigidez arterial estar presente apenas nos brancos pode ter refletido um viés de sobrevivência.

Palavras chave: condições socioeconômica; escolaridade materna; rigidez arterial; velocidade de onda de pulso; desigualdade social.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Socioeconomic disadvantages in childhood are associated with higher cardiovascular risk (CVD) in adult life. In the same way, individuals of black color have worse markers of CVD. However, little is known about the effect of these two disadvantages on arterial stiffness, an important subclinical marker of cardiovascular risk (CVD).

OBJECTIVES: We investigated the association between social and nutritional adversities in childhood and increased arterial stiffness in adulthood, according to race/skin color.

METHODS: Participated 13,365 individuals from the baseline (2008-2010) of the ELSA-Brazil, aged between 34 and 75 years, without a diagnosis of CVD. Arterial stiffness was measured by carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) in m/s; the socioeconomic condition in childhood by maternal schooling and birth weight, and race/color was self-reported. Covariates considered were: age, sex, participant schooling, physical activity, smoking, weight, height, mean arterial pressure, heart rate, diabetes and use of antihypertensive drugs. Linear regression models were used to analyze the relationship between childhood adversity and cfPWV in adulthood.

RESULTS: Maternal schooling was associated with cfPWV in adult life in all race/color subgroups, but lost significance after adjusting for participant schooling among Whites. In Browns and Blacks, lower maternal schooling was associated with higher cfPWV in adult life independent of current schooling and behavioral and clinical variables. In Blacks, the children of women who never attended school showed an increase of 0.44m/s (95% CI: 0.18;0.70) in the mean of cfPWV in relation to those of mothers who had completed high school or higher. In Browns, this increase was 0.18m/s (95% CI: 0.01;0.34). On the other hand, the association between low birth weight and higher cfPWV was found only among Whites, and Whites who were low birth weight showed an increase of 0.17m/s (95% CI: 0.00;0.34) in the mean of cfPWV in relation to those who were born with adequate weight (≥ 2.5 kg and ≤ 4.0 kg).

CONCLUSION: Our results suggest that exposure to social and nutritional adversity in childhood, as measured by maternal schooling, was associated with higher PWV among browns and blacks, which partially explains the disproportionate burden of morbidity and mortality due to cardiovascular diseases in this group. The fact that the association between

birth weight and arterial stiffness was only present in Whites may have reflected a survival bias.

Keywords: socioeconomic conditions; maternal schooling; arterial stiffness; pulse wave velocity; social inequality.

Sumário

1 APRESENTAÇÃO.....	12
2 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	13
3 REVISÃO DE LITERATURA	16
3.1 Rigidez arterial.....	16
3.1.1 Velocidade de Onda de Pulso (VOP)	18
3.1.2. Fatores de risco para a rigidez arterial.....	22
3.2 Condições sociais adversas na infância e rigidez arterial.....	23
4 JUSTIFICATIVA	29
5 OBJETIVO GERAL	31
5.1 Objetivos Específicos.....	31
6 ARTIGO	32
ABSTRACT	33
INTRODUCTION	34
METHODOLOGY	35
Variables.....	36
Data analysis.....	38
RESULTS.....	40
DISCUSSION	40
REFERÊNCIAS.....	45
TABLES AND FIGURES.....	52
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	56
ANEXOS	58
ANEXO 1- APROVAÇÃO DA COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA (CONEP)	58
ANEXO 2- APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG (COEP/UFMG).....	60
ANEXO 3 – FOLHA DE APROVAÇÃO DEFESA DE MESTRADO UFMG	61

1 APRESENTAÇÃO

Esta dissertação insere-se na linha de pesquisa *Epidemiologia das Doenças e Agravos não Transmissíveis e Ocupacionais* do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais (PPGSP-UFMG) e integra o “Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)”. O ELSA-Brasil é um estudo prospectivo multicêntrico, desenvolvido em instituições de ensino superior e pesquisa, em seis capitais brasileiras: Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Bahia e Rio Grande do Sul. Os principais objetivos deste estudo são: investigar a incidência e a progressão do diabetes e das doenças cardiovasculares; e examinar os fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e a suas complicações¹.

Este volume de dissertação preenche um requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Saúde Pública, área de concentração em Epidemiologia e está apresentado no formato de artigo científico como previsto pela regulamentação do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais. Esta dissertação teve por objetivo investigar a associação entre posição socioeconômica no início da vida e a rigidez arterial na vida adulta utilizando dados do ELSA-Brasil. Este volume contém:

1. *Considerações iniciais*: apresentação da fundamentação teórica e da justificativa da dissertação.
2. *Objetivos*: apresentação dos objetivos da dissertação, respondidos no artigo científico.
3. *Artigo original*: contém introdução, metodologia, resultados, discussão, referências bibliográficas e tabela.
4. *Considerações finais*: principais conclusões do estudo e sua contribuição para saúde pública.
5. *Anexos*: Aprovação do projeto ELSA-Brasil pelos comitês de ética das instituições envolvidas no estudo.

¹ AQUINO, E. M. L. et al. Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil): objectives and design. *American journal of epidemiology*, v. 175, n. 4, p. 315-324, 2012.

2 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

As doenças cardiovasculares (DCV) consistem na principal causa de morte no Brasil² e em todo o mundo³, responsabilizando por 17,5 milhões de mortes no ano de 2012 das quais seis milhões acometeram indivíduos com idade inferior a 70 anos³. Além das mortes prematuras, as DCV são responsáveis por incapacidade laboral, redução das rendas familiares e redução da produtividade⁴, com importantes repercussões sobre a qualidade de vida, o sistema de saúde e o desenvolvimento econômico dos países⁵. Adicionalmente, as doenças cardiovasculares não são atribuídas aleatoriamente entre e intra-populações e populações pobres, vulneráveis e desfavorecidas carregam uma maior carga do impacto deletério dessas enfermidades^{3,6}.

No Brasil, a mortalidade por doença isquêmica do coração e por doença cerebrovascular padronizada por idade começou a aumentar desde a década de 1940 e, em 1960, já liderava o ranking entre as principais causas de morte². A década de 1980 foi o período em que as doenças ateroscleróticas apresentaram maior taxa de mortalidade padronizada por idade e, a partir de então, houve uma redução gradual desta taxa. Entre 2000 e 2011, houve uma diminuição de 24% na mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil, contudo, apesar desse declínio, as DCV contribuíram com aproximadamente 31% de todos os óbitos em 2011². Destaca-se que grande parte dos óbitos por DCV no Brasil acometem adultos entre 30 e 69 anos em plena idade produtiva⁷, e a principal causa de anos de vida perdidos por morte prematura no Brasil (*YLLs- years of life lost due to premature mortality*) em 2013 foi a doença isquêmica do coração⁸.

O conhecimento epidemiológico sobre os marcadores subclínicos de doenças pode ser a chave

² RIBEIRO, A. L. P. et al. Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives. **Circulation**, v. 133, n. 4, p. 422-433, 2016.

³ WHO, World Health Organization. **World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals**, 2016. Disponível na Internet: <http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/EN_WHS2016_TO_C.pdf>. Acesso em: 20 de set. 2016.

⁴ WHO, World Health Organization. The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases – Reducing the Economic Impact of NonCommunicable Diseases in Low- and Middle-Income Countries. Geneva. **World Economic Forum**, 2011.

⁵ PEREIRA, J. C.; BARRETO, S. M.; PASSOS, V. M. A. Perfil de risco cardiovascular e autoavaliação da saúde no Brasil: estudo de base populacional. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 25, p. 491-498, 2009.

⁶ WHO, World Health Organization. **Global status report on noncommunicable diseases**, 2014. Disponível na Internet: <<http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>>. Acesso em 15 de ago. 2016.

⁷ BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Saúde Brasil 2013: uma análise da situação de saúde e das doenças transmissíveis relacionadas à pobreza**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

⁸ IHME. **Institute for Health Metrics and Evaluation**, 2013. Disponível na Internet: <<http://www.healthdata.org/brazil>>. Acesso em 22 de set. 2016.

para melhorar as oportunidades de prevenção primária das DCV e, com isso, minimizar os custos sociais e econômicos decorrentes dessas enfermidades. De fato, marcadores pré-clínicos, como a rigidez arterial, têm potencial utilidade para investigar o risco cardiovascular^{9,10}. Estudos apontam que a rigidez arterial, medida pela velocidade de onda de pulso é um preditor independente de danos de órgão alvo,^{11,12} eventos cardiovasculares^{13,14} e incidência de hipertensão^{15,16}. Por exemplo, uma metanálise de 17 estudos longitudinais envolvendo 15.887 indivíduos seguidos por cerca de 7,7 anos, demonstrou que o aumento de 1m/s na VOP se associava ao incremento no risco de 14%, 15% e 15% no total de DCV, mortalidade por DCV e mortalidade por todas as causas, respectivamente¹³. Além disso, em outra metanálise incluindo 16 estudos e 17.635 participantes, a inclusão da VOP incrementa a predição do risco cardiovascular no grupo de risco intermediário em 13%¹⁴.

Existe evidências de que a rigidez arterial, da mesma forma que as doenças cardiovasculares, é influenciada por exposições sociais e nutricionais desfavoráveis ainda no início da vida^{17,18,19}. Estudos reportam também que as associações entre condições socioeconômicas adversas e rigidez arterial parece variar segundo a raça/cor^{20,21}. Entretanto, os resultados dos estudos são inconsistentes e não encontramos nenhum estudo que tenha avaliado a associação entre adversidades sociais e nutricionais na infância e aumento da rigidez arterial na idade

⁹ ALVIM, R. O. et al. Arterial Stiffness: Pathophysiological and Genetic Aspects. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 30, n. 5, p. 433-441, 2017.

¹⁰ SETHI, S. et al. Aortic stiffness: pathophysiology, clinical implications, and approach to treatment. **Integrated blood pressure control**, v. 7, p. 29, 2014.

¹¹ BLACHER, J. et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. **Circulation**, v. 99, n. 18, p. 2434-2439, 1999.

¹² KING, K. S. et al. White matter hyperintensities: use of aortic arch pulse wave velocity to predict volume independent of other cardiovascular risk factors. **Radiology**, v. 267, n. 3, p. 709-717, 2013.

¹³ VLACHOPOULOS, C.; AZNAOURIDIS, K.; STEFANADIS, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 55, n. 13, p. 1318-1327, 2010.

¹⁴ BEN-SHLOMO, Y. et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 63, n. 7, p. 636-646, 2014.

¹⁵ KAESSE, B. M. et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. **Jama**, v. 308, n. 9, p. 875-881, 2012.

¹⁶ MITCHELL, G. F. Arterial stiffness and hypertension. **Hypertension**, v. 64, n. 1, p. 13-18, 2014.

¹⁷ THURSTON R.C.; MATTHEWS K.A. Racial and socioeconomic disparities in arterial stiffness and intima media thickness among adolescents. **Social science & medicine**, v. 68, n. 5, p. 807-813, 2009.

¹⁸ MZAYEK F, et al. The association of birth weight with arterial stiffness at mid-adulthood: the Bogalusa Heart Study. **Journal of epidemiology and community health**, v. 63, n. 9, p. 729-733, 2009.

¹⁹ OREN, A. et al. Gestational age and birth weight in relation to aortic stiffness in healthy young adults: two separate mechanisms? **American Journal of Hypertension**, v. 16, n. 1, p. 76-79, 2003.

²⁰ CARRINGTON, W. R. et al. Distributions of Subclinical Cardiovascular Disease in a Socioeconomically and Racially Diverse Sample. **Stroke**, v. 48, n. 4, p. 850-856, 2017.

²¹ THURSTON R.C.; MATTHEWS K.A. Racial and socioeconomic disparities in arterial stiffness and intima media thickness among adolescents. **Social science & medicine**, v. 68, n. 5, p. 807-813, 2009.

adulta, segundo raça/cor. Nesse contexto, o objetivo dessa dissertação foi investigar a associação entre condições socioeconômicas na infância e a rigidez arterial na vida adulta segundo raça/cor.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Rigidez arterial

A rigidez arterial é um termo genérico que permite descrever as propriedades visco-elásticas do sistema arterial,²² uma vez que o endurecimento dos vasos significa menor complacência e distensibilidade de suas paredes²³. O enrijecimento arterial é uma das primeiras manifestações de mudanças funcionais e estruturais adversas que ocorre na parede dos vasos²⁴ e manifesta-se como um resultado natural e progressivo do envelhecimento^{23,25}.

Existe um acoplamento ventrículo-arterial, pelo qual, a energia gerada na sístole ventricular é transferida à árvore arterial de forma coordenada para garantir a perfusão tecidual. Para exercer essa atividade, as grandes artérias desempenham duas funções principais: a função condutora e a função amortecedora^{22,26,27}. Por meio da função condutora, o sistema arterial distribui o volume de sangue ejetado do ventrículo esquerdo para os capilares de todos os órgãos e tecidos; e através da função amortecedora, a árvore arterial atenua o choque gerado pelas pulsações intermitentes resultantes da contração ventricular, o que torna possível a ocorrência de fluxo constante e contínuo e a circulação periférica. Entretanto, a estrutura histológica da aorta varia segundo sua localização e funciona como um sistema de condução e reservatório. Por exemplo, a aorta proximal é rica em elastina que permite a acomodação de cada impulso sistólico e de metade do volume de sangue ejetado,^{22,25}. Isso é possível pois a aorta torácica e seus ramos imediatos possuem grande elasticidade. Já os vasos mais distais, conhecidas como artérias de condução ou musculares, tornam-se progressivamente mais rígidos, devido à predominância de fibras de colágeno^{22,25}. A integração da função condutora e amortecedora gera a propagação e a reflexão da onda de pulso arterial,^{22,26,27} que trafega a uma velocidade que depende das propriedades elásticas das artérias e dos diâmetros vasculares^{22,25}.

²² SETHI, S. et al. Aortic stiffness: pathophysiology, clinical implications, and approach to treatment. **Integrated blood pressure control**, v. 7, p. 29, 2014.

²³ CECELJA, M; CHOWIENCZYK, P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. **JRSM cardiovascular disease**, v. 1, n. 4, p. 1-10, 2012.

²⁴ IZZO J.R; JOSEPH L. Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome. **Current opinion in cardiology**, v. 19, n. 4, p. 341-352, 2004.

²⁵ SHIRWANY, N. A.; ZOU, M. Arterial stiffness: a brief review. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 31, n. 10, p. 1267-1276, 2010.

²⁶ CAVALCANTE, J. L. et al. Aortic stiffness: current understanding and future directions. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 57, n. 14, p. 1511-1522, 2011.

²⁷ HASHIMOTO, J.; ITO, S. Some mechanical aspects of arterial aging: physiological overview based on pulse wave analysis. **Therapeutic advances in cardiovascular disease**, v. 3, n. 5, p. 367-378, 2009.

Em condições normais, durante a diástole, a onda de pulso gerada pela ejeção ventricular e que se propaga na aorta encontra, na bifurcação com as artérias musculares, locais de impedância diferentes (ou seja, encontra resistência periférica) e um componente da onda de pulso é então refletido para a aorta e para o ventrículo esquerdo^{28,29,30}. A onda refletida a partir da circulação periférica, normalmente, alcança a aorta durante a diástole e, por isso, não se sobrepõe à onda de ejeção, não gerando, portanto, elevação da pressão sistólica^{28,29,30}. Além disso, a onda reflexa contribui com a perfusão coronária, já que o fluxo coronário ocorre predominantemente durante a diástole^{31,32,33}.

Com o aumento do enrijecimento arterial, a complacência dos vasos diminui,^{28,29,32} o diâmetro vascular aumenta^{31,34} e a capacidade amortecedora das artérias centrais torna-se menor^{28,31}. Em consequência dessas alterações, a onda de pulso gerada pela contração ventricular e a onda refletida trafegam com maior rapidez. O resultado dessa maior velocidade de onda de pulso (VOP) é que a onda refletida alcança a aorta ascendente na sístole, desse modo, soma-se à onda de pulso da ejeção levando a sua amplificação, ou seja, aumenta a pressão arterial sistólica e, simultaneamente, reduz a pressão arterial diastólica^{28,29,30,31}. Isso resulta em hipertensão sistólica isolada, que é a forma mais habitual de hipertensão relacionada ao envelhecimento,³⁵ além de aumentar a pós-carga cardíaca e, com isso, contribui para a hipertrofia ventricular esquerda³⁶. Adicionalmente, como o sistema arterial mais rígido leva ao aumento do tempo de sístole e redução da diástole, a perfusão miocárdica fica prejudicada³⁷.

²⁸ SETHI, S. et al. Aortic stiffness: pathophysiology, clinical implications, and approach to treatment. **Integrated blood pressure control**, v. 7, p. 29, 2014.

²⁹ SHIRWANY, N. A.; ZOU, M. Arterial stiffness: a brief review. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 31, n. 10, p. 1267-1276, 2010.

³⁰ MITCHELL, G. F. et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. **Hypertension**, v. 43, n. 6, p. 1239-1245, 2004.

³¹ HASHIMOTO, J.; ITO, S. Some mechanical aspects of arterial aging: physiological overview based on pulse wave analysis. **Therapeutic advances in cardiovascular disease**, v. 3, n. 5, p. 367-378, 2009.

³² HAMILTON, P. K. et al. Arterial stiffness: clinical relevance, measurement and treatment. **Clinical Science**, v. 113, n. 4, p. 157-170, 2007.

³³ SAFAR, M. E. Peripheral pulse pressure, large arteries, and microvessels. **Hypertension**, v. 44, n. 2, p. 121-122, 2004.

³⁴ MITCHELL, Gary F. Arterial stiffness: insights from Framingham and Iceland. **Current opinion in nephrology and hypertension**, v. 24, n. 1, p. 1-7, 2015.

³⁵ CECELJA, M.; CHOWIENCZYK, P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. **JRSM cardiovascular disease**, v. 1, n. 4, p. 1-10, 2012.

³⁶ YUCEL, C., et al. Left ventricular hypertrophy and arterial stiffness in essential hypertension. **Bratisl Lek Listy**, v. 116, n. 12: 714-8, 2015.;116(12):714-8.

³⁷ LEUNG, C. H.; MEREDITH, I. T.; CAMERON, J. D. Aortic stiffness affects the coronary blood flow response to percutaneous coronary intervention. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 290, n. 2, p. H624-H630, 2006.

O enrijecimento arterial é modulado por estruturas relacionadas aos elementos de fibra da parede arterial que são estirados e recuam a cada batimento cardíaco e pela frequência cardíaca que influencia o volume de sangue ejetado em cada sístole ventricular³⁸. Além das propriedades mecânicas passivas dos componentes estruturais, a rigidez arterial pode ser influenciada por componentes funcionais relacionados a processos celulares do músculo liso vascular e do endotélio³⁹. As alterações nos componentes estruturais e funcionais são influenciadas por forças hemodinâmicas^{40,41} e fatores extrínsecos, como hormônios⁴² e mediadores inflamatórios⁴³. Por exemplo, a elasticidade arterial resulta do equilíbrio entre produção e degradação de fibras de elastina e de colágeno. Alteração desse equilíbrio, pela estimulação de um ambiente inflamatório, sobrecarga de pressão e alterações na inibição ou ativação de metaloproteinases pode levar à superprodução de colágeno e/ou redução de elastina⁴⁴. Como o colágeno é menos elástico, a sua presença em maior proporção gera uma diminuição da elasticidade e, por conseguinte, aumento da rigidez arterial^{45,46}.

3.1.1 Velocidade de Onda de Pulso (VOP)

A avaliação da rigidez arterial pode ser obtida por meio de métodos invasivos e não invasivos. Os métodos não invasivos encontram finalidade crescente na prática clínica, onde três técnicas estão disponíveis para uso: análise do formato da onda de pulso arterial (tonometria arterial),⁴⁷ avaliação da distensibilidade (dado pela medida simultânea do volume e da pressão

³⁸ LANTELME, P. et al. Heart rate: an important confounder of pulse wave velocity assessment. **Hypertension**, v. 39, n. 6, p. 1083-1087, 2002.

³⁹ AVOLIO, A. et al. Regulation of arterial stiffness: cellular, molecular and neurogenic mechanisms. **Artery Research**, v. 5, n. 4, p. 122-127, 2011.

⁴⁰ TEDLA, Y. G. et al. Association between long-term blood pressure variability and 10-year progression in arterial stiffness: the multiethnic study of atherosclerosis. **Hypertension**, p. HYPERTENSIONAHA. 116.08427, 2016.

⁴¹ GKALIAGKOUSI, E.; DOUMA, S. The pathogenesis of arterial stiffness and its prognostic value in essential hypertension and cardiovascular diseases. **Hippokratia**, v. 13, n. 2, p. 70, 2009.

⁴² AROOR, A. R. et al. The role of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness. **Frontiers in endocrinology**, v. 4, p. 161, 2013.

⁴³ LABAT, C. et al. Inflammatory mediators in saliva associated with arterial stiffness and subclinical atherosclerosis. **Journal of hypertension**, v. 31, n. 11, p. 2251, 2013.

⁴⁴ JOHNSON, C. P. et al. Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma. **Journal of clinical pathology**, v. 54, n. 2, p. 139-145, 2001.

⁴⁵ SETHI, S. et al. Aortic stiffness: pathophysiology, clinical implications, and approach to treatment. **Integrated blood pressure control**, v. 7, p. 29, 2014.

⁴⁶ GKALIAGKOUSI, E.; DOUMA, S. The pathogenesis of arterial stiffness and its prognostic value in essential hypertension and cardiovascular diseases. **Hippokratia**, v. 13, n. 2, p. 70-75, 2009.

⁴⁷ CHESTER, R. C. et al. Reflection magnitude, a measure of arterial stiffness, predicts incident heart failure in men but not women: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). **Journal of cardiac failure**, v. 23, n. 5, p. 353-362, 2017.

intravascular)⁴⁸ e medida da VOP⁴⁹. Por medir a rigidez arterial da aorta e em função do grande número de evidências relacionando a velocidade de onda de pulso carótida-femoral (VOPcf) ao risco de eventos cardiovasculares e de mortalidade, a VOPcf é considerada o método “padrão-ouro” para analisar a rigidez dos grandes vasos, isto é, de aorta^{50,51}.

A VOP pode ser expressa pela equação de Moens-Korteweg que correlaciona a velocidade de condução do pulso com a distensibilidade arterial (Equação 1), onde E é o módulo de Young, ou módulo de elasticidade, o qual refere a uma propriedade inerente de cada material elástico e reflete a relação entre tensão e estiramento. No caso da artéria, depende da composição, da organização da matriz extracelular e, indubitavelmente, da pressão de distensão. A espessura da parede arterial é representada por h, ao passo que ρ representa a densidade de sangue e R representa o raio interno do vaso^{52,53,54}. A equação foi alterada em 1922 por Braumen & Hill (Equação 2), pois na rede vascular arterial o único fator efetivo na determinação da VOP seria o módulo elástico, visto que os demais fatores podem ser considerados, a grosso modo, constantes (Figura 1)^{52,53,54}.

⁴⁸ GEPNER, A. D. et al. Progression of Carotid Arterial Stiffness With Treatment of Hypertension Over 10 Years: Novelty and Significance: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **Hypertension**, v. 69, n. 1, p. 87-95, 2017.

⁴⁹ MANCIA, G. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **Blood pressure**, v. 22, n. 4, p. 193-278, 2013.

⁵⁰ VLACHOPOULOS, C.; AZNAOURIDIS, K.; STEFANADIS, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 55, n. 13, p. 1318-1327, 2010.

⁵¹ VAN BORTEL, L. M. et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. **Journal of hypertension**, v. 30, n. 3, p. 445-448, 2012.

⁵² CUNHA, R. S. Rigidez arterial: conceito e implicações metodológicas. **147 American and European guidelines for hypertension treatment: a “face-to-face” comparison**, v. 11, n. 3, p. 152-156, 2004.

⁵³ SHIRWANY, N. A.; ZOU, M. Arterial stiffness: a brief review. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 31, n. 10, p. 1267-1276, 2010.

⁵⁴ MILL, J. G. et al. Aferições e exames clínicos realizados nos participantes do ELSA-Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. suppl. 2, p. 54-62, 2013.

$$VOP = \sqrt{\frac{E \times h}{2R \times \rho}}$$

Onde E = módulo elástico, h = espessura, R = raio e ρ = densidade do sangue.

$$VOP = \sqrt{\frac{1}{d}}$$

Onde d = distensibilidade.

Figura 1: Equações que expressam a relação entre VOP e distensibilidade arterial. FONTE: Cunha RS. Rigidez arterial: conceito e implicações metodológicas. *Revista Brasileira de Hipertensão*. v. 11, n. 3, p. 152-156, 2004.

Portanto, o aumento da VOPcf traduz a perda de elasticidade da aorta e, por isso, pode medir de forma indireta e não-invasiva a distensibilidade arterial^{55,56}. Para mensurar a VOPcf, os sinais contínuos da onda de pulso são geralmente obtidos por tonometria de pressão posicionando os sensores junto dos pulsos arteriais em dois pontos, sendo um proximal (A), na base do pescoço para registrar a onda de pulso da artéria carótida comum, e o outro ponto distal (B), sobre a artéria femoral direita, como pode ser observado na Figura 2⁵⁷. O tempo de trânsito é determinado a partir do tempo de atraso entre os pés da onda de pulso proximal (A) e distal (B), em que o pé da onda é definido como tendo o seu início no final da diástole quando ocorre uma elevação rápida na onda reflexa (Figura 2)⁵⁸.

⁵⁵ CUNHA, R. S. Rigidez arterial: conceito e implicações metodológicas. **147 American and European guidelines for hypertension treatment: a “face-to-face” comparison**, v. 11, n. 3, p. 152-156, 2004.

⁵⁶ MILL, J. G. et al. Aferições e exames clínicos realizados nos participantes do ELSA-Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. suppl. 2, p. 54-62, 2013.

⁵⁷ SHIRWANY, N. A.; ZOU, M. Arterial stiffness: a brief review. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 31, n. 10, p. 1267-1276, 2010.

⁵⁸ SAFAR, M. Fatores mecânicos preditores do risco cardiovascular. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 11, p. 175-179, 2004.

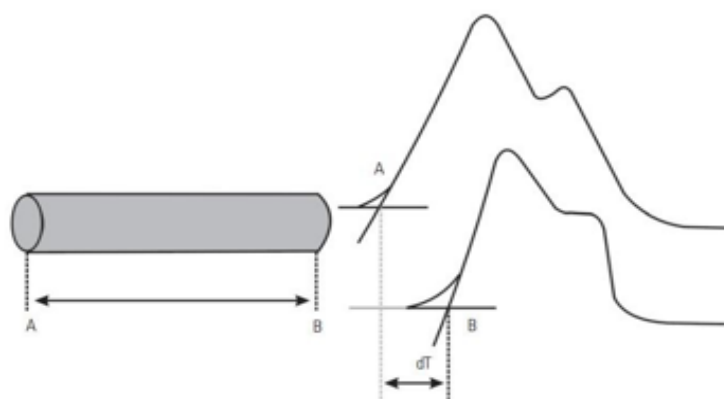


Figura 2: Princípio da medida da VOP ou velocidade de propagação da onda de pulso. Na extensão de um segmento arterial de distância AB, o intervalo de tempo entre os pés das ondas registrados simultaneamente nos pontos A e B (dT) indica a velocidade. FONTE: Safar M. Fatores mecânicos preditores do risco cardiovascular. *Revista Brasileira de Hipertensão*, v. 11, n. 3, p. 175-179, 2004.

As distâncias entre os dois pontos selecionados são medidas em linha reta na superfície do corpo⁵⁹. Em seguida, a VOP é estimada dividindo a distância (medida manualmente com uma fita métrica entre os dois locais de gravação, ou seja, a distância da fúrcula do esterno até o pulso femoral direito no exemplo do segmento carótida-femoral) pelo intervalo de tempo que as ondas de pressão levam para percorrer o trajeto entre artéria carótida e a artéria femoral⁶⁰. A VOP é expressa em metros por segundo, com maior VOP indicando maior rigidez arterial.

Apesar da VOPcf ser indicada para avaliar a rigidez arterial, existe uma preocupação quanto à imprecisão da medida da distância carótida-femoral e de intervalos de valores de referência para caracterizar a rigidez arterial e estratificar o risco cardiovascular⁶¹. Objetivando padronizar e corrigir o erro consequente da medição da distância com fita métrica entre a carótida e a femoral à superfície do corpo foi proposto o tratamento matemático que reduz viés de medição⁶². Entretanto, a falta de valores de referência permanece,^{63,64} mas a Sociedade Europeia de Hipertensão (ESH) e Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC)

⁵⁹ SHIRWANY, N. A.; ZOU, M. Arterial stiffness: a brief review. *Acta Pharmacologica Sinica*, v. 31, n. 10, p. 1267-1276, 2010.

⁶⁰ MILL, J. G. et al. Aferições e exames clínicos realizados nos participantes do ELSA-Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 47, n. suppl. 2, p. 54-62, 2013.

⁶¹ LAURENT, S. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal*, v. 27, n. 21, p. 2588-2605, 2006.

⁶² VAN BORTEL, L. M. et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of hypertension*, v. 30, n. 3, p. 445-448, 2012.

⁶³ REUSZ, G. S. et al. Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. *Hypertension*, v. 56, n. 2, p. 217-224, 2010.

⁶⁴ PEREIRA, T. et al. Definição de valores de referência da velocidade da onda de pulso arterial numa população portuguesa: uma sub-análise do projecto EDIVA. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, v. 30, n. 9, p. 691-698, 2011.

consideraram como limite de normalidade uma VOP carótida-femoral de até 10m/s,⁶⁵ com base em estudos prospectivos que mostraram ser este valor o de maior acurácia para avaliação do risco cardiovascular nas populações estudadas.

3.1.2. Fatores de risco para a rigidez arterial

A rigidez arterial tem sido associada a diversos fatores de risco cardiovasculares já bem estabelecidos como idade, tabagismo, obesidade, hipertensão, aterosclerose, dislipidemia, diabetes, insuficiência renal crônica, insuficiência cardíaca e inflamação^{66,67,68}. Entretanto, uma revisão sistemática de 77 estudos transversais encontrou que apenas a idade e a pressão foram independentemente associadas a rigidez arterial mensurada pela VOPcf de forma consistente em pelo menos 90% dos estudos avaliados. A frequência cardíaca e o diagnóstico de diabetes foram independentemente associados a um aumento da VOP em 51% e 52% dos estudos avaliados, respectivamente. Apenas 27% dos estudos encontram que sexo foi independentemente associado à VOP. O tabagismo e o índice de massa corporal também só foram independentemente associados à VOP em 14% e 13% dos estudos avaliados, respectivamente. Com relação ao perfil lipídico, parece que há uma associação independente com a VOP mais consistente com o HDL (11% dos estudos) do que com o colesterol total (5% dos estudos), LDL (5% dos estudos) e triglicérides (3% dos estudos)⁶⁶. A inatividade física também tem sido relacionada ao aumento da VOP^{69,70} e alguns estudos demonstraram que o consumo moderado de álcool reduz a VOP^{71,72}.

⁶⁵ MANCIA, G. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **Blood pressure**, v. 22, n. 4, p. 193-278, 2013.

⁶⁶ CECELJA, M.; CHOWIENCZYK, P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. **Hypertension**, v. 54, n. 6, p. 1328-1336, 2009.

⁶⁷ MITCHELL, G. F. et al. Cross-sectional correlates of increased aortic stiffness in the community the framingham heart study. **Circulation**, v. 115, n. 20, p. 2628-2636, 2007.

⁶⁸ GUSBETH-TATOMIR, P.; COVIC, A. **What is new in arterial stiffness clinical research**. *Mædica A Journal of Clinical Medicine*, v. 4, n. 1, p. 12, 2009.

⁶⁹ HORTA, B. L. et al. Cohort profile update: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. **International journal of epidemiology**, v. 44, n. 2, p. 441-441e, 2015.

⁷⁰ KARIMI, L. et al. Effects of combined healthy lifestyle factors on functional vascular aging: the Rotterdam Study. **Journal of hypertension**, v. 34, n. 5, p. 853-859, 2016.

⁷¹ MATTACE-RASO, F. US. et al. Moderate alcohol consumption is associated with reduced arterial stiffness in older adults: the Rotterdam study. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 60, n. 11, p. 1479- 1483, 2005.

⁷² SASAKI, S. et al. Relation between alcohol consumption and arterial stiffness: A cross- sectional study of middle-aged Japanese women and men. **Alcohol**, v. 47, n. 8, p. 643- 649, 2013.

Além desses fatores de risco tradicionais, alguns estudos têm mostrado que a exposição a adversidade social na infância também pode aumentar o risco de rigidez arterial no adulto^{73,74,75}.

3.2 Condições sociais adversas na infância e rigidez arterial

Em décadas recentes, estudos têm demonstrado associação entre condições sociais desfavoráveis no início da vida com maior rigidez arterial na vida adulta^{74,75,76} e dois mecanismos são usados para explicar essa associação: pela síntese de elastina e pelo estresse.

Em relação ao primeiro mecanismo, via síntese de elastina, os achados sugerem que exposições a contextos sociais, ambientais e nutricionais adversos na infância, tais como a desnutrição materna e privação na infância, conduziram a adaptações metabólicas e/ou estruturais permanentes para assegurar a sobrevivência do feto e da criança. Entretanto, tais adaptações teriam o potencial de acelerar o processo de enrijecimento arterial na vida adulta e aumentar o risco do desenvolvimento de doença cardiovascular^{77,78}. Por exemplo, é possível que a exposição a condições socioeconômicas e nutricionais adversas no início da vida esteja relacionada a uma redução na síntese de elastina na aorta e grandes artérias, já que a síntese de elastina é estabelecida no útero e durante a infância⁷⁹. Esse processo poderia conduzir ao enrijecimento arterial acelerado na vida adulta^{80,81}.

O segundo mecanismo usado para explicar como a menor condição social e nutricional na infância aumenta a rigidez arterial na vida adulta é pelo estresse. Sabemos que a inflamação

⁷³ MURRAY, E. T. et al. Life course models of socioeconomic position and cardiovascular risk factors: 1946 birth cohort. **Annals of epidemiology**, v. 21, n. 8, p. 589-597, 2001.

⁷⁴ MZAYEK F, et al. The association of birth weight with arterial stiffness at mid-adulthood: the Bogalusa Heart Study. **Journal of epidemiology and community health**, v. 63, n. 9, p. 729-733, 2009.

⁷⁵ TRUDEL, X. et al. Socioeconomic status, education, and aortic stiffness progression over 5 years: the Whitehall II prospective cohort study. **Journal of Hypertension**, v. 34, n. 10, p. 2038-2044, 2016.

⁷⁶ SKILTON, M. R. et al. Fetal Growth and Preterm Birth Influence Cardiovascular Risk Factors and Arterial Health in Young Adults The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 31, n. 12, p. 2975-2981, 2011.

⁷⁷ BARKER, D. JP. The origins of the developmental origins theory. **Journal of internal medicine**, v. 261, n. 5, p. 412-417, 2007.

⁷⁸ OSMOND, C.; BARKER, D. J. Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. **Environmental Health Perspectives**, v. 108, n. Suppl 3, p. 545, 2000.

⁷⁹ DAVIS, E. C. Elastic lamina growth in the developing mouse aorta. **Journal of Histochemistry & Cytochemistry**, v. 43, n. 11, p. 1115-1123, 1995.

⁸⁰ GODFREY, K. M.; BARKER, D. JP. Fetal programming and adult health. **Public health nutrition**, v. 4, n. 2b, p. 611-624, 2001.

⁸¹ MARTYN, C. N.; GREENWALD, S. E. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. **The Lancet**, v. 350, n. 9082, p. 953-955, 1997.

está implicada no aumento da rigidez arterial,⁸² e há evidências de que exposição a condições sociais e nutricionais desfavoráveis no início da vida leva ao estresse, que por sua vez contribuir para o estabelecimento de um ambiente pró-inflamatório nos indivíduos por dois caminhos: modificações epigenéticas^{83,84} e ativação do eixo Hipotálamo-pituitária-adrenal^{85,86}. Modificações epigenéticas alteram os receptores de glicocorticoide,^{87,88} o que contribui para fenótipos pro-inflamatórios, resultando em maior rigidez arterial.^{83,84}

O estresse, ainda, ativa o eixo Hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e o sistema nervoso simpático (SNS) que resulta em desregulação imune, metabólica, endócrina resultando em um aumento da concentração sérica de biomarcadores hormonais, tais como cortisol e catecolaminas.^{85,86} A elevação desses biomarcadores influenciam a função imune levando a alterações nos processos celulares e regulação da produção de marcadores inflamatórios como a interleucina 6 e a proteína- C reativa.^{85,86} O aumento desses marcadores pode estabelecer um processo de inflamação crônica que por sua vez pode aumentar a rigidez arterial.⁸²

A hipótese de que a exposição a condições sociais adversas na infância acelera a rigidez arterial tem sido testada, principalmente, por meio da investigação da relação entre o peso ao nascer, um importante marcador de condições sociais e nutricionais no início da vida, e velocidade de onda de pulso (VOP)^{89,90,91}. Entretanto, os achados não são consistentes, já

⁸² LABAT, C. et al. Inflammatory mediators in saliva associated with arterial stiffness and subclinical atherosclerosis. **Journal of hypertension**, v. 31, n. 11, p. 2251, 2013.

⁸³ WALKER, B. R. Glucocorticoids and cardiovascular disease. **European Journal of Endocrinology**, v. 157, n. 5, p. 545-559, 2007.

⁸⁴ SZYF, M.; MCGOWAN, P.; MEANEY, M. J. The social environment and the epigenome. **Environmental and molecular mutagenesis**, v. 49, n. 1, p. 46-60, 2008.

⁸⁵ AIELLO, A. E.; KAPLAN, G. A. Socioeconomic position and inflammatory and immune biomarkers of cardiovascular disease: applications to the Panel Study of Income Dynamics. **Biodemography and social biology**, v. 55, n. 2, p. 178-205, 2009.

⁸⁶ MARTINEZ-AGUAYO, A. et al. Birth weight is inversely associated with blood pressure and serum aldosterone and cortisol levels in children. **Clinical endocrinology**, v. 76, n. 5, p. 713-718, 2012.

⁸⁷ MILLER, G. E. et al. Low early-life social class leaves a biological residue manifested by decreased glucocorticoid and increased proinflammatory signaling. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 106, n. 34, p. 14716-14721, 2009.

⁸⁸ BALLENGER, J. C. Low early-life social class leaves a biological residue manifested by decreased glucocorticoid and increased proinflammatory signaling. **Year Book of Psychiatry & Applied Mental Health**, v. 2011, n. C, p. 311-312, 2011.

⁸⁹ MZAYEK F, et al. The association of birth weight with arterial stiffness at mid-adulthood: the Bogalusa Heart Study. **Journal of epidemiology and community health**, v. 63, n. 9, p. 729-733, 2009.

⁹⁰ BATISTA, M. S. et al. Fatores associados ao aumento da rigidez arterial em crianças de 9 e 10 anos. **Revista de Saúde Pública**, v. 49, p. 1-8, 2015.

⁹¹ MILES, K. L. et al. The impact of birth weight on blood pressure and arterial stiffness in later life: the Enigma Study. **Journal of hypertension**, v. 29, n. 12, p. 2324-2331, 2011.

que de um total de 11 estudos publicados que investigaram essa associação,^{92,93,94,95,96,97,98,99,100,101,102} apenas 5 encontraram associação estatisticamente significativa^{98,99,100,101,102}. Ressalta-se que em apenas em três, desses cinco estudos, essa associação permaneceu estatisticamente significativa após ajustes por fatores de confusão como idade, sexo, pressão arterial, índice de massa corporal, tabagismo, consumo de álcool, história familiar de doenças cardiovasculares, renda atual, triglicérides, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e resistência à insulina^{98,100,102}. Dentre os demais estudos, um não realizou análise multivariada,⁹⁹ e em outro a associação perdeu significância estatística após os ajustes¹⁰¹.

É importante ressaltar que a direção da associação entre peso ao nascer e VOP não é consistente. Enquanto Mzavek e cols (2009)¹⁰² e Murray e cols (2001)⁹⁸ apontaram que o baixo peso estava associado ao aumento da VOP, Oren e cols (2003)¹⁰⁰ encontraram que quanto maior o peso ao nascer, maior a VOP na vida adulta. Além disso, em dois artigos, a associação entre o peso ao nascer e a VOP variou entre homens e mulheres, mas, de novo, não houve consistência quanto a direção dessa associação. Enquanto Murray e cols (2001)¹⁰³ encontraram que para os homens quanto maior o peso ao nascer maior foi a VOP e para as

⁹² STYCZYNSKI, G. et al. Birth size and arterial compliance in young adults. **The Lancet**, v. 356, n. 9232, p. 855-856, 2000.

⁹³ BATISTA, M. S. et al. Fatores associados ao aumento da rigidez arterial em crianças de 9 e 10 anos. **Revista de Saúde Pública**, v. 49, p. 1-8, 2015.

⁹⁴ MONTGOMERY, A. A. et al. Birth size and arterial compliance in young adults. **The Lancet**, v. 355, n. 9221, p. 2136-2137, 2000.

⁹⁵ SCHACK-NIELSEN, L. et al. Arterial stiffness in 10-year-old children: current and early determinants. **British journal of nutrition**, v. 94, n. 6, p. 1004-1011, 2005.

⁹⁶ MILES, K. L. et al. The impact of birth weight on blood pressure and arterial stiffness in later life: the Enigma Study. **Journal of hypertension**, v. 29, n. 12, p. 2324-2331, 2011.

⁹⁷ VIANNA, C. A. et al. Pulse Wave Velocity at Early Adulthood: Breastfeeding and Nutrition during Pregnancy and Childhood. **PloS one**, v. 11, n. 4, p. e0152501, 2016.

⁹⁸ MURRAY, E. T. et al. Life course models of socioeconomic position and cardiovascular risk factors: 1946 birth cohort. **Annals of epidemiology**, v. 21, n. 8, p. 589-597, 2001.

⁹⁹ MARTIN, H. et al. Impaired endothelial function and increased carotid stiffness in 9- year-old children with low birthweight. **Circulation**, v. 102, n. 22, p. 2739-2744, 2000.

¹⁰⁰ OREN, A. et al. Gestational age and birth weight in relation to aortic stiffness in healthy young adults: two separate mechanisms? **American Journal of Hypertension**, v. 16, n. 1, p. 76-79, 2003.

¹⁰¹ VELDE, S. J. et al. Birthweight and arterial stiffness and blood pressure in adulthood— results from the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. **International journal of epidemiology**, v. 33, n. 1, p. 154-161, 2004.

¹⁰² MZAYEK F, et al. The association of birth weight with arterial stiffness at mid-adulthood: the Bogalusa Heart Study. **Journal of epidemiology and community health**, v. 63, n. 9, p. 729-733, 2009.

¹⁰³ MURRAY, E. T. et al. Life course models of socioeconomic position and cardiovascular risk factors: 1946 birth cohort. **Annals of epidemiology**, v. 21, n. 8, p. 589-597, 2001.

mulheres quanto menor o peso ao nascer maior a VOP, Velde e cols (2004)¹⁰⁴ reportaram exatamente o oposto com relação a direção da associação nos dois sexos .

As diferenças entre os resultados encontrados têm sido explicadas, principalmente, pelo emprego de diferentes metodologias para aferir a rigidez arterial, como o uso de diferentes aparelhos e segmentos arteriais avaliados.¹⁰⁵ No entanto, em relação aos artigos que avaliaram a relação do peso ao nascer e VOP na vida adulta, a inconsistência permaneceu mesmo entre os que usaram o segmento carótida-femoral.^{104,105,106,107,108}

Além do peso ao nascer, um estudo longitudinal, que acompanhou crianças ao nascer até aproximadamente 11 anos de idade, avaliou se o peso da placenta e o crescimento ao longo da infância estava associado a rigidez arterial. Foi encontrado que, apesar de não haver associação entre peso ao nascer e VOP, o pequeno tamanho da placenta e o baixo comprimento do feto, além de um crescimento mais lento ao longo da infância, foi fortemente relacionados a maior VOP aos 11 anos de idade, independente do peso atual e tamanho materno.¹⁰⁹

Alguns estudos utilizaram indicadores socioeconômicos dos pais para investigar a associação entre circunstâncias socioeconômicas na infância e rigidez arterial^{110,111,112}. Estudo em adolescentes mostrou que a menor escolaridade paterna, baixa renda familiar e residir em vizinhanças com menos recursos e oportunidades foram associados com maior VOP mesmo após ajuste por idade, sexo, IMC, pressão arterial sistólica e raça¹¹⁰.

¹⁰⁴ VELDE, S. J. et al. Birthweight and arterial stiffness and blood pressure in adulthood— results from the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. **International journal of epidemiology**, v. 33, n. 1, p. 154-161, 2004.

¹⁰⁵ BATISTA, M. S. et al. Fatores associados ao aumento da rigidez arterial em crianças de 9 e 10 anos. **Revista de Saúde Pública**, v. 49, p. 1-8, 2015.

¹⁰⁶ OREN, A. et al. Gestational age and birth weight in relation to aortic stiffness in healthy young adults: two separate mechanisms? **American Journal of Hypertension**, v. 16, n. 1, p. 76-79, 2003.

¹⁰⁷ VIANNA, C. A. et al. Pulse Wave Velocity at Early Adulthood: Breastfeeding and Nutrition during Pregnancy and Childhood. **PloS one**, v. 11, n. 4, p. e0152501, 2016.

¹⁰⁸ STYCZYNSKI, G. et al. Birth size and arterial compliance in young adults. **The Lancet**, v. 356, n. 9232, p. 855-856, 2000.

¹⁰⁹ LAWRENCE-WRIGHT, M. B. et al. The effect of feto-maternal size and childhood growth on left ventricular mass and arterial stiffness in Afro-Caribbean children. **Journal of human hypertension**, v. 25, n.7, p.457, 2011.

¹¹⁰ THURSTON R.C.; MATTHEWS K.A. Racial and socioeconomic disparities in arterial stiffness and intima media thickness among adolescents. **Social science & medicine**, v. 68, n. 5, p. 807-813, 2009.

¹¹¹ PUOLAKKA, E. et al. Childhood Socioeconomic Status and Arterial Stiffness in Adulthood Novelty and Significance: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. **Hypertension**, v. 70, n. 4, p. 729-735, 2017.

¹¹² TRUDEL, X. et al. Socioeconomic status, education, and aortic stiffness progression over 5 years: the Whitehall II prospective cohort study. **Journal of Hypertension**, v. 34, n. 10, p. 2038-2044, 2016.

Em adultos, a associação entre posição sócioeconômica (PSE) na infância e rigidez arterial também foi encontrada, independente da PSE atual e de outras covariáveis como idade, sexo, raça, pressão arterial, frequência cardíaca, índice de massa corporal, consumo de álcool, história familiar de doenças cardiovasculares, renda atual, triglicérides, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), resistência à insulina, tabagismo, consumo de frutas e vegetais.^{111,112} Por exemplo, a renda familiar baixa na infância foi associada a maior VOP após cerca de 26 anos de acompanhamento na coorte *Young Finns Study*¹¹¹. Estudo desenvolvido na coorte *Whitehall Study II*, encontrou-se que a classe social paterna baixa foi associada a maiores níveis de VOP na vida adulta (análise transversal), embora não tenha sido associada ao aumento mais rápida da rigidez arterial após 5 anos de acompanhamento¹¹².

Uma consistência maior foi encontrada na associação entre indicadores de posição socioeconômica e VOP do que nas associações observadas nos estudos com o peso ao nascer, mesmo utilizando diferentes aparelhos e segmentos arteriais, e ainda, envolvendo participantes em faixas etárias distintas.^{110,111,112}

Exposições na infância relacionada a abusos (emocional, físico e sexual), negligência (emocional e física) e disfunção familiar (abuso de substância, doença mental, violência doméstica, membro da família no crime e discórdia entre os pais) também foram associadas a um aumento do VOP na idade adulta em uma amostra de 221 pessoas com média de idade de 36,5 anos e o resultado se manteve significativo após ajuste por sexo, idade, raça, IMC e escolaridade do pai. Nesse estudo foi encontrado que quanto maior o número dessas exposições adversas na infância, maior era a VOP¹¹³.

Apesar da existência de diversos estudos que avaliaram a associação entre indicadores de condições sociais na infância e rigidez arterial, uma questão que permanece ainda em aberto é o papel da raça/cor nessa associação. Sabe-se que indivíduos de raça/cor preta, além de apresentarem menor PSE ao longo da vida¹¹⁴ e maior prevalência de baixo peso ao nascer,¹¹⁵

¹¹³ SU, S. et al. Adverse childhood experiences are associated with detrimental hemodynamics and elevated circulating endothelin-1 in adolescents and young adults. **Hypertension**, v. 64, n. 1, p. 201-207, 2014.

¹¹⁴ WILLIAMS, D. R.; PRIEST, Naomi; ANDERSON, Norman B. Understanding associations among race, socioeconomic status, and health: Patterns and prospects. **Health Psychology**, v. 35, n. 4, p. 407, 2016.

¹¹⁵ ANYARKO, K. et al. Explaining racial disparities in infant health in Brazil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 35, n. 4, p. 305-316, 2014.

são mais expostos a experiências de discriminação desde o início da vida,¹¹⁶ e é possível que essas exposições interajam de forma sinérgica com a desvantagem social na infância e cause maior rigidez arterial na vida adulta. De fato, sabe-se que indivíduos de raça/cor preta apresentam VOP significativamente maior do que a observada em brancos e essa diferença já é percebida na infância e não é explicada pela PSE¹¹⁷. Entretanto, pouco se sabe se a relação entre as condições sociais adversas na infância e rigidez arterial na vida adulta varia segundo raça/cor, já que não encontramos nenhum estudo que tenha avaliado essa relação segundo raça/cor.

Por outro lado, encontramos que a associação entre posição socioeconômica atual e VOP foi avaliada segundo raça/cor, mas os achados não são consistentes. Por exemplo, Carrington e coll (2017), estudando 2270 indivíduos com idade média de 48 anos, mostrou que os afro-americanos com alta renda atual foram os que apresentaram maior VOP, mas essa associação não permaneceu significativa após todos os ajustes¹¹⁸. Já Thurston e Matthews (2009), analisando vários indicadores de PSE em 159 adolescentes, reportou interação significativa entre raça e renda, mas não para educação. Ao estratificar por raça, observou uma associação entre renda familiar baixa e média com maior VOP em adolescentes afro-americanos¹¹⁹. A inconsistência também foi observada mesmo usando o mesmo segmento arterial. Entretanto, o momento da vida em que a exposição à adversidades socioeconômicas foi avaliada difere nos estudos^{120,121} e isso dificulta a comparação.

¹¹⁶ SANDERS-PHILLIPS, K. et al. Social inequality and racial discrimination: Risk factors for health disparities in children of color. **Pediatrics**, v. 124, n. Supplement 3, p. S176-S186, 2009.

¹¹⁷ LEFFERTS, Wesley K. et al. Racial differences in aortic stiffness in children. **The Journal of pediatrics**, v. 180, p. 62-67, 2017.

¹¹⁸ CARRINGTON, W. R. et al. Distributions of Subclinical Cardiovascular Disease in a Socioeconomically and Racially Diverse Sample. **Stroke**, v. 48, n. 4, p. 850-856, 2017.

¹¹⁹ THURSTON R.C.; MATTHEWS K.A. Racial and socioeconomic disparities in arterial stiffness and intima media thickness among adolescents. **Social science & medicine**, v. 68, n. 5, p. 807-813, 2009.

¹²⁰ CARRINGTON, W. R. et al. Distributions of Subclinical Cardiovascular Disease in a Socioeconomically and Racially Diverse Sample. **Stroke**, v. 48, n. 4, p. 850-856, 2017.

¹²¹ THURSTON R.C.; MATTHEWS K.A. Racial and socioeconomic disparities in arterial stiffness and intima media thickness among adolescents. **Social science & medicine**, v. 68, n. 5, p. 807-813, 2009.

4 JUSTIFICATIVA

A rigidez arterial mensurada pela VOPcf prediz a ocorrência de eventos e mortes por DCV, mas sabemos pouco sobre os fatores que levam ao aumento da VOP já que, com exceção da idade e da pressão poucos fatores têm sido consistentemente associados à maior rigidez arterial na vida adulta. Como mencionado anteriormente, existem evidências de que a exposição às condições socioeconômicas desfavoráveis na infância possa estar relacionada à maior VOP na vida adulta. Caso essa hipótese seja verdadeira, essa relação poderia explicar, pelo menos parcialmente, a relação já estabelecida entre condições socioeconômicas desfavoráveis no curso de vida e maior morbimortalidade por DCV.

Ainda que a associação entre as condições sociais adversas na infância e VOP na vida adulta tenha sido investigada, os estudos ainda trazem resultados inconsistentes e a maioria investigou essa associação utilizando apenas o peso ao nascer como indicador de condições sociais na infância. Assim, sabemos pouco se indicadores de PSE na infância estão associados a VOP na vida adulta. Em estudo prévios, a PSE na infância foi mensurada por classe social do pai¹²² e renda familiar¹²³ e nenhum estudo utilizou a escolaridade materna como indicador de condições sociais na infância. Entretanto, sabe-se que a escolaridade materna, além de ser um indicador de PSE na infância, está mais fortemente relacionada à saúde e nutrição infantil do que indicadores de PSE paternos^{124,125,126}. Por isso, alguns autores argumentam que a escolaridade materna teria uma influência mais decisiva na saúde das crianças do que indicadores de PSE paternos¹²⁷ por ser mais associada ao cuidado parental e utilização de serviços de saúde para tratamento e prevenção¹²⁵.

É importante ressaltar também que a maioria dos estudos prévios que investigaram a associação entre condições sociais e nutricionais na infância e rigidez arterial foram desenvolvidos em países de alta renda, os quais apresentam menores prevalências de exposição à baixa PSE na infância comparados à países de baixa e média renda como o Brasil.

¹²² TRUDEL, X. et al. Socioeconomic status, education, and aortic stiffness progression over 5 years: the Whitehall II prospective cohort study. **Journal of Hypertension**, v. 34, n. 10, p. 2038-2044, 2016.

¹²³ PUOLAKKA, E. et al. Childhood Socioeconomic Status and Arterial Stiffness in Adulthood Novelty and Significance: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. **Hypertension**, v. 70, n. 4, p. 729-735, 2017.

¹²⁴ GAKIDOU, E. et al. Increased educational attainment and its effect on child mortality in 175 countries between 1970 and 2009: a systematic analysis. **The Lancet**, v. 376, n. 9745, p. 959-974, 2010.

¹²⁵ BOYLE, M. H. et al. The influence of economic development level, household wealth and maternal education on child health in the developing world. **Social science & medicine**, v. 63, n. 8, p. 2242-2254, 2006.

¹²⁶ VICTORIA, C. G. et al. Maternal education in relation to early and late child health outcomes: findings from a Brazilian cohort study. **Social science & medicine**, v. 34, n. 8, p. 899-905, 1992.

¹²⁷ CLELAND, J. The benefits of educating women. **The Lancet**, v. 376, n. 9745, p. 933- 934, 2010.

Além da maior prevalência de exposição, é possível ainda que a severidade da exposição a contextos socioeconômicos e nutricionais desfavoráveis seja maior, aliados a menor mobilidade social e maiores desigualdades sociais ao longo da vida.

Adicionalmente, como ressaltado anteriormente, não sabemos se a associação entre condições sociais e nutricionais na infância e o aumento da VOP na vida adulta varia segundo raça/cor. Dessa forma, a investigação dessa associação em uma população multirracial poderia auxiliar a compreender se a raça/cor preta é mais vulnerável aos efeitos de exposições às condições socioeconômicas desfavoráveis na infância do que a raça/cor branca.

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) oferece uma oportunidade ímpar para estudar a associação entre as exposições à adversidade social na infância e VOP segundo raça/cor, já que compreende uma grande coorte multirracial (N=15105) de servidores públicos, selecionados em seis estados brasileiros e com média de idade de 52 anos. O ELSA-Brasil fornece também informação quanto à escolaridade materna. Dessa forma, essa investigação no ELSA-Brasil pode contribuir para o esclarecimento das inconsistências relacionadas a essa questão.

Neste contexto, o presente estudo pretendeu investigar a associação entre condições sociais e nutricionais na infância (aferida pela escolaridade materna e peso ao nascer) e o aumento da VOPcf na vida adulta e, verificar se esta associação varia segundo raça/cor autorreferida na coorte do ELSA-Brasil. Hipotetizamos que adultos expostos a adversidades sociais e nutricionais na infância apresentam maior VOPcf na vida adulta quando comparados aos indivíduos sem exposição. E que indivíduos pretos e pardos quando expostos a essas adversidades na infância apresentam maior VOPcf na vida adulta quando comparados aos indivíduos brancos com a mesma exposição.

5 OBJETIVO GERAL

Investigar a associação entre condições sociais e nutricionais na infância (aferida pela escolaridade materna e peso ao nascer) e o aumento da velocidade de onda de pulso carótida-femoral na vida adulta e, verificar se esta associação varia segundo raça/cor autorreferida em uma coorte de adultos residentes no Brasil e nascidos entre 1934 e 1975.

5.1 Objetivos Específicos

- Descrever as características sociodemográficas, clínicas e comportamentais dos participantes do estudo;
- Descrever a velocidade de onda de pulso carótida-femoral segundo escolaridade materna e peso ao nascer;
- Investigar a associação da escolaridade materna e do peso ao nascer com velocidade de onda de pulso carótida-femoral segundo raça/cor, após ajustes por posição socioeconômica atual, fatores demográficos, comportamentais e clínicos.

6 ARTIGO

Title: Racial differences in the association between early socioeconomic position, birth weight, and arterial stiffness in adults from ELSA-Brasil.

Authors: Débora Coelho^a, Lidyane Camelo^a, Luana Giatti^a, Dóra Chor^b, Joanna Guimarães^b, José Geraldo Mill^c, Antonio Ribeiro^a, Luisa Brant^a, Sandhi Maria Barreto^a

*[Artigo aceito para publicação no periódico *Annals of Epidemiology* em 16 de março de 2019. **Versão do artigo no layout** de publicação do periódico está disponível no apêndice deste volume]*

^a Faculdade de Medicina & Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

^b Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil.

^cDepartment of Physiological Sciences, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitoria, Espírito Santo, Brazil

ABSTRACT

OBJECTIVE: We investigated the association between social and nutritional adversities in childhood and increased arterial stiffness in adulthood, according to race/skin color.

METHODS: We used baseline data (2008-2010) from 13,365 adults (aged 34-75 years) from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Arterial stiffness was assessed by carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV). Childhood social and nutritional adversities were assessed by maternal education and birth weight. Race/skin color was self-reported. **RESULTS:** The lower the maternal education, the higher the cfPWV in adulthood in Whites, Browns, and Blacks. This association was no longer significant after adjusting for the participant's education level in Whites, but it persisted after full adjustment among Browns (low *versus* high maternal education: $\beta=0.18$, 95% confidence interval [CI]: 0.01; 0.34) and Blacks (low *versus* high maternal education: $\beta=0.44$, 95%CI:0.18; 0.70). On the other hand, the association between low birth weight and higher cfPWV was found only among Whites. **CONCLUSIONS:** Our findings regarding the association between maternal education and arterial stiffness are consistent with the disproportionate burden of cardiovascular disease-related morbidity and mortality in Blacks and Browns. The fact that the association between birth weight and arterial stiffness was only present in Whites may have reflected a survival bias.

Keywords: Childhood socioeconomic position; maternal education; birth weight; arterial stiffness; pulse wave velocity; life-course epidemiology; health inequalities.

INTRODUCTION

Arterial stiffness is considered to be an independent predictor of cardiovascular events [1,2], arterial hypertension incidence, target organ damage [3-4], and all-cause mortality [1]. Exposure to low socioeconomic position and intrauterine and childhood nutritional deficiencies is associated with increased cardiovascular risk in adulthood, regardless of current socioeconomic position (SEP) [5,6]. However, studies investigating the association between social and nutritional adversities in early life and greater arterial stiffness in adulthood are scarce and have reported inconsistent results.

Low birth weight, an important indicator of social and nutritional adversities in early life, was associated with increased arterial stiffness in adulthood in some studies [7,8], but not in others [9,10]. Low parental education, low household income, and living in neighborhoods with limited resources and opportunities during childhood are factors that have been associated with increased arterial stiffness in adolescents [11]. In adults, low household income in childhood was associated with increased arterial stiffness during a 26-year follow-up period, even when current SEP was accounted for [12]. However, low parental social class was associated to increased arterial stiffness in adult life only in the cross-sectional analysis of the Whitehall Study II, but not in the 5-year follow-up [13].

Historically, in Brazil and in most countries, subjects who self-reported their race/skin color as Black tend to have lower SEP throughout life [14,15,16] compared to Whites. Previous studies have shown that Blacks also presented higher arterial stiffness than Whites [17,18]. These two findings may partially account for the higher prevalence of arterial hypertension and increased cardiovascular risk among Blacks. However, whether the association between SEP and arterial stiffness is modified by race/skin color remains uncertain. In a study with North American adolescents, low household income was associated with increased arterial stiffness only in African Americans [11]. However, in a study carried

out with North American adults, the association between current SEP and arterial stiffness did not differ according with race/color, after all analysis adjustments was done [19]. Indeed, despite the evidence suggesting that race/skin color-related differences in arterial stiffness arise during adolescence [11,20], studies investigating the association between social and nutritional adversities in early life and arterial stiffness in adults according to race/skin color are still lacking.

The present study set out to investigate a cross-section association between indicators of social and nutritional adversities in early life and arterial stiffness in adult life, according to race/skin color among middle-aged civil servants living in Brazil. We hypothesized that individuals exposed to social and nutritional adversities early in life have increased arterial stiffness in adulthood, and that the magnitude of this association is higher among Blacks and Browns than in Whites.

METHODOLOGY

This study used baseline data (2008-2010) from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), a multicenter prospective study involving 15,105 volunteers, aged between 35 and 74 years, including civil servants from universities and research institutions located in six Brazilian capital cities (São Paulo, Belo Horizonte, Porto Alegre, Salvador, Vitória and Rio de Janeiro). Detailed information regarding study design and recruitment methods were published elsewhere [21]. The ELSA-Brasil study was approved by the ethics committee of each organization involved; all participants have signed an informed consent.

We excluded from the analysis participants with non-validated arterial stiffness data (N = 380), those with missing data on maternal education (N = 356) or self-reported race/skin color data (N = 172), and individuals who reported themselves as Asian descents (N = 357) or Brazilian indigenous (N = 146), as they were underrepresented in the ELSA-Brasil cohort.

Participants reporting low birth weight associated with pre-term births (N = 329) were also excluded as this condition is more often due to gestational conditions (e.g. previous preterm delivery, multiple second-trimester abortions, maternal stature and body mass, infertility history, placental abnormalities, preeclampsia, among others) than to social and nutritional factors [22], and might also be related with specific health problems. Therefore, the final sample comprised 13,365 subjects.

Variables

Outcome

Arterial stiffness - Carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV)

Arterial stiffness was measured in m/s via carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) and was assessed using a validated automatic device (Complior SP, Artech Medica, France), with the subject lying down in a temperature-controlled room (20-24°C). Prior to cfPWV assessment, blood pressure was measured on the right arm using an oscillometer (Omron HRM 705 CP), with the subject in the supine position. The distance from the suprasternal notch to the right femoral pulse was assessed with a measuring tape; the abdominal circumference was not considered. Pulse sensors were placed on the right carotid and femoral arteries to allow pulse wave visualization on a computer screen. High quality pulse wave recordings were detected using the devices' software (Complior SP). Pulse wave velocity was calculated by dividing the distance between the sternal furcula and the femoral pulse by the time delay between the carotid and femoral pulses. Measurements of the cfPWV were averaged over ten consecutive cardiac cycles at regular cardiac rhythm. For quality control, all cfPWV tests were recorded in each of the six investigative centers by trained and certificated technicians and sent to a central Reading Center, which was responsible to verify and exclude the unsuited exams of all ELSA-Brasil participants [23].

Exposure

Maternal Education

Maternal education assessment was based on the survey question “*What is the level of education of your mother?*”. Answers were classified into four categories, as follows: high school, complete elementary school, incomplete elementary school, and never attended school.

Birth weight

For birth weight assessment, participants were asked the question “*According to the information you have, what was your birth weight?*”, with the following response options: under 2.5 kg; between 2.5 kg and 4 kg; and over 4 kg.

Race/skin color

Race/skin color assessment was based on the following question: “The Brazilian census (IBGE) describes people’s color or race as “Black”, “Brown”, “White”, “Asian descendent” or “Brazilian indigenous”. If you were to answer the IBGE census today, how would you describe your own color or race?”. The following response options were given: Black, Brown, White, Asian descendent, and Brazilian indigenous.

Covariates

The following covariates were defined as adjustment variables, since they are associated with both exposure and outcome: sex, age, participants’ own education (university degree, high school, complete elementary school, incomplete elementary school), physical activity (weak, moderate, strong, according to the International Physical Activity Questionnaire) [24], smoking (smoker, former smoker, never smoked), excessive alcohol consumption (≥ 210 g or ≥ 140 g of alcohol per week, for men and women, respectively),

current body weight (kg), height (s), mean arterial pressure (systolic blood pressure at the time of cfPWV assessment + [diastolic blood pressure at the time of cfPWV determination*2] ÷ 3), heart rate, diabetes (self-reported, use of antidiabetic drugs, fasting glucose ≥ 126 mg/dL, glucose tolerance test ≥ 200 mg/dL or glycated hemoglobin $\geq 6.5\%$), total cholesterol-high-density lipoprotein (HDL-C) ratio (total cholesterol divided by HDL-C) and use of antihypertensive drugs. Laboratory measurement techniques used in the ELSA-Brasil study have been described elsewhere [21].

The relation between age and cfPWV is not linear [25,26]. Therefore, subjects were divided into eight 5-year-interval age groups (from 35-39 to 70-74 years).

Data analysis

The descriptive analysis of the study population was stratified by race/skin color subgroups and expressed as median and interquartile ranges (IQR) for continuous variables, and frequencies for categorical variables. The Kruskal-Wallis and chi-square tests were used to assess differences in the distributions of the studied variables according to race/skin color.

Associations between maternal education and cfPWV were investigated using linear regression models. Sequential adjustments were made by adding the following variables to multivariate models: maternal education, sex and age (Model 1); physical activity, smoking, excessive alcohol consumption, body weight and height (Model 2); diabetes, total cholesterol-HDL-C ratio, use of antihypertensive drugs, mean arterial pressure and heart rate (Model 3); and the participants' own education (Model 4). Variables with p-value ≥ 0.05 in the final model (excessive alcohol consumption and total cholesterol-HDL-C ratio) were not retained in the analyses.

Associations between birth weight and cfPWV were also investigated using linear regression models, as described above. However, in this investigation the Model 4 also included the adjustment by maternal education as this variable is associated with birth

weight. Regression coefficients β and respective 95% confidence intervals (CI) were assessed and represent cfPWV differences in m/s associated with each explanatory variable category.

Additive interactions between race/skin color and maternal education were investigated by including interaction terms in the fully adjusted regression model (Model 4). Evidence of additive interaction between maternal education and race/skin color was found (p-value: never attended school*black race/skin color = 0.001; never attended school*brown race/skin color = 0.037); therefore, analyses were presented separately for Whites, Blacks and Browns.

Multivariate imputation by chained equations [27] was used to impute missing birth weight values (N = 1,712). Twenty data copies, with the missing values properly imputed, were independently assessed using multivariate linear regression models. Estimates of β coefficients were averaged across the 20 copies to obtain a single mean estimate, and standard errors were adjusted according to Rubin's rules [27]. The variables in the imputed model were age, race, sex, maternal education, cfPWV, and the participants' own education. Sensitivity analyses conducted in the complete case analysis without imputation yielded a similar result.

All analyses were performed using Stata 14 (StataCorp, 2015, College Station, TX: StataCorp LP) and a level of significance of 5%.

RESULTS

The characteristics of the study population, according to race/skin color, are presented in Table 1. Although most subjects were born to mothers with no education or incomplete elementary school (56.5%), more than half (53.5%) had a university degree. Blacks were more frequently born to mothers with no education or incomplete elementary school (72.8%) compared to Browns (64.8%) and Whites (47.2%). Low birth weight was higher among Browns and Blacks than Whites. Blacks and Browns had also higher mean arterial pressure and higher prevalence of physical inactivity, current smoking habits, diabetes and use of antihypertensive drugs compared to Whites.

Median cfPWV was higher among Blacks ($9.2 \text{ m/s} \pm 2.3$), compared to Browns ($9.0 \text{ m/s} \pm 2.1$) and Whites ($8.9 \text{ m/s} \pm 2.0$) (Table 1). Age- and sex-adjusted mean cfPWV increased as maternal level of education decreased, with more pronounced differences in Blacks (Figure 1).

In the minimally adjusted model, the lower the maternal education, the higher the cfPWV in adult life in all three race/skin color subgroups (Table 2). Adjustments had little impact on such association in Blacks, but produced a strongly attenuated association in Browns. However, this association was eliminated after the adjustment for the participants' own education in Whites.

Low birth weight was associated with cfPWV only in White subjects and remained significant after the full model adjustment ($p = 0.039$) (Table 3).

DISCUSSION

The present study was based on a large multiracial population of Brazilian adults and showed that the lower the level of maternal education, the higher the arterial stiffness in adult life in Whites, Browns and Blacks. These findings suggest that low socioeconomic position in childhood are associated with a less favorable vascular profile in adult life,

regardless of race. We observed that this association was no longer statistically significant in a multivariate analysis after adjustment for the participants' own education in Whites. However, this association remain statistically significant among Browns and Blacks after full model adjustment, suggesting that in these groups other mechanisms, unrelated to the adjustment of variables, may be involved in potentiating an unfavorable vascular profile. We also observed that low birth weight was associated with increased arterial stiffness in Whites, but not in Blacks or Browns.

To our knowledge, this is the first study investigating the association between social and nutritional adversities in early life and cfPWV stratified by race/skin color. However, there is robust evidence that Blacks are more intensely exposed to social and nutritional adversities throughout life [14,15,16,28] and tend to have increased arterial stiffness [17,18]. Parental education is thought to be a proxy for household socioeconomic position and context in which a child is born and raised. It is also related to educational opportunities and cultural environment at home [29]. Maternal education in particular has been strongly associated with child health and nutrition [30,31], given the positive relationship with parental care, greater use of health services and prevention of diseases in childhood [30]. This supported the argument that maternal education plays a more significant role in child health than paternal SEP indicators [32]. Thus, maternal education is an indicator of social adversity in childhood and may have different meaning and impacts in Browns and Blacks compared to Whites.

The findings of this study suggest that the association between low maternal education and arterial stiffness is greater among Blacks and Browns compared to Whites, which may reflect greater suffering and stress in the former race/skin color subgroups, particularly in Black populations. Some studies have shown that the social environment to which Black children are exposed to is permeated by racial discrimination against the

subjects themselves and their families, potentially contributing to and amplifying the effects of a low maternal level of education [33]. Furthermore, upward social mobility, which may offset health damage associated with lower SEP in early life, is also less common in Blacks and Browns than in Whites [34]. This may explain the persistence and greater robustness of associations between maternal education and arterial stiffness in Blacks and Browns after adjustment for the participants' own education in this study. In the ELSA-Brasil population, upward educational mobility rates (children who were born to mothers with incomplete elementary school but that achieve a university degree) were 16.5%, 20.2% and 24.4% in Blacks, Browns and Whites, respectively ($p < 0.05$, data not shown).

Brazil has a highly admixed, with self-reported mixed or Brown subjects accounting for 43% of the population in the country [35]. This reality is very different from that in the USA, whose society presents a Black-White division due to the strict racial segregation policies that restricted the growth of the mixed heritage population throughout their history [36]. Subjects who self-report a Brown race/skin color in Brazil generally show socioeconomic indicators that are slightly better than those of Blacks, but much worse than those of Whites [37]. In the present study, we also found that the association between maternal education and arterial stiffness was stronger in Browns than in Whites, but weaker than in Blacks. This intermediate position of Browns compared to Blacks and Whites is consistent with many previous studies that investigated racial inequalities in other health outcomes in Brazil [38,39].

Mean cfPWV was 0.44 m/s higher in Blacks born to mothers who never attended school after full model adjustment. This apparently modest increase in the mean cfPWV is equivalent to that produced by 2.7 additional life years, as previous studies have shown that the cfPWV increases by 0.16 m/s per year, on average [40]. In a meta-analysis of 17 longitudinal studies, a 1 m/s increase in cfPWV led to a rise by 14% in the risk of

cardiovascular events, during a 7.7-year follow-up period [1]. If the results of this meta-analysis apply to the population in this study, we would estimate that the increase of 0.42 m/s in the cfPWV observed in Blacks born to mothers who never attended school would result in an increase of about 6.2% in cardiovascular risk.

Associations between low birth weight and increased arterial stiffness were limited to White subjects in this study. Low birth weight is associated with higher mortality throughout life [41,42] and disproportionately affects Blacks and Browns [43]. Therefore, considering the cross-sectional design of this study, it may be argued that Blacks and Browns with low birth weight were under-represented in our sample due to a survival bias. It is possible that only a few Blacks and Browns born with low birth weight achieved adulthood and met the ELSA-Brasil inclusion criteria.

This study has some potential limitations. We do not have information about paternal education, which is a limiting factor in the identification of SEP in childhood in the present study. Moreover, some participants may have incorrectly informed their birth weight or maternal education as this information was obtained retrospectively by self-reports. If this error is non-differential, the association of maternal education and birth weight with arterial stiffness might be underestimated. In addition, subjects with increased arterial stiffness and low SEP are more prone to early CVD-related death and this may have translated into underestimated associations of birth weight and maternal education with cfPWV, particularly in Blacks, who have higher CVD-related mortality rates [44]. Thus, longitudinal studies are required to confirm our findings. It should also be noted that although we controlled for a variety of important covariates, it is not possible to rule out bias due to model misspecification and unmeasured or unknown confounders.

This study was based on a sample comprising voluntary civil servants with stable jobs at universities and research institutes, with an average schooling level above that of the

general Brazilian population. The ELSA-Brasil population is not representative of the Brazilian population. It is important to note that, although sampling representativeness is necessary when we aim to estimate the prevalence of a condition in a given population (which was not the objective of the present study), sampling representativeness is not required to draw valid scientific inferences for associations found in well conducted epidemiological studies [45,46], in the absence of interaction. However, the absence of the very poor and the very rich population in the ELSA-Brasil cohort may have contributed to reduce the magnitude of the association between social/nutritional adversities and arterial stiffness. This is due to the fact that the difference in the exposure to social adversities between the excluded groups is likely to be also extreme.

Our findings suggest that exposure to social and nutritional disadvantages in childhood, as indicated by low maternal education, is associated with increased cfPWV. This association was stronger and independent of current SEP in Blacks and Browns, contributing to the disproportionate burden of cardiovascular morbidity and mortality in these groups. If confirmed, our results indicate that strategies to deal with racial inequality must be integrated with policies aimed to reduce socioeconomic inequalities, as well as reduce the disproportionate burden of cardiovascular morbidity and mortality in Black subjects.

FINANCING AND ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank all ELSA-Brasil participants for their valuable contribution to this study. This study was funded by the Brazilian Ministry of Health (Department of Science and Technology) and the Brazilian Ministry of Science, Technology and Innovation (FINEP, Financiadora de Estudos e Projetos and CNPq, National Research Council), Grant No 01 06 0010.00, 01 06 0212.00, 01 06 0300.00, 01 06 0278.00, 01 06 0115.00 and 01 06 0071.00. This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de

Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001. SMB, DC, LG, RHG, ALPR, JGM are research fellows of the National Research Council (CNPq). SMB is supported by a research grant (Pesquisador Mineiro) from the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Brazil. LVC is supported by a research grant from Universidade Federal de Minas Gerais (Programa Institucional de Auxílio à Pesquisa de Docentes Recém-Contratados). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

REFERÊNCIAS

1. Vlachopoulos C, Konstantinos A, Christodoulos S. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1318-1327. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.061>
2. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ *et al.* Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 636-646. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.063>
3. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D *et al.* Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA* 2012; 308: 875-881. <https://doi.org/10.1001/2012.jama.10503>
4. King KS, Chen KX, Hulsey KM, McColl RW, Weiner MF, Nakonezny PA *et al.* White matter hyperintensities: use of aortic arch pulse wave velocity to predict volume independent of other cardiovascular risk factors. *Radiology* 2013; 267: 709-717. <https://doi.org/10.1148/radiol.13121598>
5. Lee M, Khan MM, Wright B. Is Childhood Socioeconomic Status Related to Coronary Heart Disease? Evidence From the Health and Retirement Study (1992-2012).

Gerontology and geriatric medicine 2017; 3: 1-9.

<https://doi.org/10.1177/2333721417696673>

6. Kauhanen L, Lakka HM, Lynch JW, Kauhanen J. Social disadvantages in childhood and risk of all-cause death and cardiovascular disease in later life: a comparison of historical and retrospective childhood information. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 962-968.
<https://doi.org/10.1093/ije/dyl046>
7. Mzayek F, Sherwin R, Hughes J, Hassig, S, Srinivasan S, Chen W *et al*. The association of birth weight with arterial stiffness at mid-adulthood: the Bogalusa Heart Study. *J Epidemiol Community Health* 2009; 63: 729–733.
<http://dx.doi.org/10.1136/jech.2008.084475>
8. Murray LJ, Gallagher AM, Boreham CA, Savage M, Smith GD. Sex specific difference in the relation between birth weight and arterial compliance in young adults: The Young Hearts Project. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55: 665–666.
<http://dx.doi.org/10.1136/jech.55.9.665>
9. Miles KL, McDonnell BJ, Maki-Petaja KM, Cockcroft JR, Wilkinson IB, McEniery CM. The impact of birth weight on blood pressure and arterial stiffness in later life: the Enigma Study. *J Hypertens* 2011; 29: 2324–2331. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834d0ca1>
10. Batista MS, Mill JG, Pereira TSS, Fernandes CDR, Molina VMDCB. Fatores associados ao aumento da rigidez arterial em crianças de 9 e 10 anos. *Rev Saúde Pública* 2015; 49: 1-8. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2015049005425>
11. Thurston RC, Matthews KA. Racial and socioeconomic disparities in arterial stiffness and intima media thickness among adolescents. *Soc Sci Med* 2009; 68: 807–813.
<https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2008.12.029>

12. Puolakka E, Pahkala K, Laitinen T, Magnussen CG, Hutri-Kähönen N, Kähönen M *et al.* Childhood Socioeconomic Status and Arterial Stiffness in Adulthood. *Hypertension* 2017; 70: 729-735. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09718>
13. Trudel X, Shipley MJ, McEniery CM, Wilkinson IB, Brunner EJ. Socioeconomic status, education, and aortic stiffness progression over 5 years: The Whitehall II prospective cohort study. *J. Hypertens* 2016; 34: 2038–2044. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001057>
14. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística: Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua 2018.
15. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística: Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua 2016.
16. Semega JL, Fontenot KR, Kollar MA. Income and poverty in the United States: 2016. *Current Population Reports* 2017; 10-11.
17. Goel A, Maroules CD, Mitchell GF, Peshock R, Ayers C, McColl R *et al.* Ethnic difference in proximal aortic stiffness: an observation from the Dallas Heart study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10: 54-61. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.07.012>
18. Ferreira AV, Viana MC, Mill JG, Asmar RG, Cunha RS. Racial differences in aortic stiffness in normotensive and hypertensive adults. *J Hypertens* 1999; 17: 631-637. PMID: 10403606
19. Wendell CR, Waldstein SR, Evans MK, Zonderman AB. Distributions of Subclinical Cardiovascular Disease in a Socioeconomically and Racially Diverse Sample. *Stroke* 2017; 48: 850-856. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015267>
20. Shah AS, Dolan LM, Gao Z, Kimball TR, Urbina EM. Racial differences in arterial stiffness among adolescents and young adults with type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2012; 13:170-175. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2011.00798.x>

21. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB *et al.* ELSA-Brazil (Brazilian Longitudinal Study of Adult Health): objectives and design. *Am. J. Epidemiol* 2012; 175: 315-324. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr294>
22. Behrman RE, Butler AS. Prematurity at Birth: Determinants, Consequences, and Geographic Variation. 2007.
23. Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA *et al.* Aferições e exames clínicos realizados nos participantes do ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública* 2013; 47: 54-62. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047003851>
24. International Physical Activity Questionnaire. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): short and long forms [Internet]. IPAQ Web site: IPAQ group; 2005. http://www.institutferran.org/.../scoring_short_ipaq_april04.pdf. Accessed September, 9, 2016.
25. Mitchell GF. Arterial stiffness: insights from Framingham and Iceland. *Curr opin nephrol hypertens* 2015; 24: 1-7. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000092>
26. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vasan RS *et al.* Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004; 43: 1239-1245. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000128420.01881.aa>
27. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: issues and guidance for practice. *Statistics in medicine* 2011; 30: 377-399. <https://doi.org/10.1002/sim.4067>
28. Williams DR, Priest N, Anderson NB. Understanding associations among race, socioeconomic status, and health: patterns and prospects. *Health Psychol* 2016; 35: 407-411. <http://dx.doi.org/10.1037/hea0000242>

29. Galobardes B, Lynch J, Smith GD. Measuring socioeconomic position in health research. *Br Med Bull* 2007; 81: 21-37. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldm001>
30. Boyle MH, Racine Y, Georgiades K, Snelling D, Hong S, Omariba W *et al.* The influence of economic development level, household wealth and maternal education on child health in the developing world. *Soc Sci Med* 2006; 63: 2242-2254. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2006.04.034>
31. Shmueli A, Cullen MR. Birth weight, maternal age, and education: new observations from Connecticut and Virginia. *Yale J Biol Med* 1999; 72: 245-248. PMC2578966
32. Cleland J. The benefits of educating women. *Lancet* 2010; 376: 933-934. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61417-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61417-1)
33. Sanders-Phillips K, Settles-Reaves B, Walker D, Brownlow J. Social inequality and racial discrimination: Risk factors for health disparities in children of color. *Pediatrics* 2009; 124 (e-suppl 3): e3. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1100E>
34. Ribeiro C AC. Racial continuum, social mobility and “whitening”. *Rev bras Ci Soc* 2017; 32: 1-25. <http://dx.doi.org/10.17666/329503/2017>
35. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico: 2010: características gerais da população, religião e pessoas com deficiência. Rio de Janeiro 2010.
36. Burgard S, Castiglione DP, Lin KY, et al. Differential reporting of discriminatory experiences in Brazil and the United States. *Cad Saude Publica* 2017;33Suppl 1(Suppl 1):e00110516. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00110516>
37. Daflon VT, Carvalhaes F, Feres Júnior J. Sentindo na Pele: Percepções de Discriminação Cotidiana de Pretos e Pardos no Brasil. *Dados* 2017; 60: 293–330. <http://dx.doi.org/10.1590/001152582017121>.
38. Oliveira BLCAD, Thomaz EBAF, Silva RAD. The association between skin color/race and health indicators in elderly Brazilians: a study based on the Brazilian National

- Household Sample Survey (2008). *Cad Saude Publica* 2014; 30: 1438-1452.
<http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00071413>.
39. Barros MBA, Francisco PMSB, Zanchetta LM, Cesar CLG. Tendências das desigualdades sociais e demográficas na prevalência de doenças crônicas no Brasil, PNAD: 2003-2008. *Ciênc Saúde Coletiva* 2011; 16: 3755-68. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232011001000012>.
40. Redheuil A, Yu WC, Wu CO, Mousseaux E, de Cesare A, Yan R *et al*. Reduced ascending aortic strain and distensibility: earliest manifestations of vascular aging in humans. *Hypertension* 2010; 55: 319-326.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141275>
41. Risnes KR, Vatten LJ, Baker J, Jameson K, Sovio U, Kajantie E *et al*. Birthweight and mortality in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 647-661. <https://doi.org/10.1093/ije/dyq267>
42. Wilcox AJ. On the importance - and the unimportance - of birthweight. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1233-1241. <https://doi.org/10.1093/ije/30.6.1233>
43. Nyarko KA, Lopez-Camelo J, Castilla EE, Wehby GL. Explaining racial disparities in infant health in Brazil. *Am J Public Health* 2013; 103: 1675-1684.
<https://doi.org/10.2105/AJPH.2012.301021>
44. Lariscy JT. Black–White Disparities in Adult Mortality: Implications of Differential Record Linkage for Understanding the Mortality Crossover. *Population research and policy review* 2017; 36: 137-156. <https://doi.org/10.1007/s11113-016-9415-z>
45. Rothman KJ, Gallacher JEJ, Hatch E. Why representativeness should be avoided. *Int J Epidemiol* 2013; 42: 1012–1014. DOI: 10.1093/ije/dys223

46. Richiardi L, Pizzi C, Pearce N. Commentary: Representativeness is usually not necessary and often should be avoided. *Int J Epidemiol* 2013; 42(4): 1018–1022. DOI: 10.1093/ije/dyt103

TABLES AND FIGURES

Table 1: Descriptive characteristics of participants from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), 2008-2010.

Characteristics	Total (N= 13.365)	White (N= 7.335)	Brown (N= 3.843)	Black (N= 2.187)	p-value
<i>Age (years), median (IQR)</i>	51.0 (45.0;58.0)	52.0 (45.0;59.0)	50.0 (45.0;57.0)	51.0 (45.0;57.0)	<0.001
<i>Sex, %</i>					
Men	45.7	46.0	48.2	39.0	<0.001
Women	54.3	54.0	51.8	61.0	
<i>Maternal education, (%)</i>					
High school	24.1	32.2	16.9	9.7	<0.001
Complete elementary school	19.4	20.5	18.3	17.4	
Incomplete elementary school	42.6	39.1	45.5	49.2	
Never attended school	13.9	8.1	19.3	23.6	
<i>Participants' own education, (%)</i>					
University degree	53.5	67.7	41.3	27.7	<0.001
High school	34.8	25.5	42.9	51.9	
Complete elementary school	6.4	4.0	8.2	11.7	
Incomplete elementary school	5.2	2.9	7.6	8.7	
<i>Birth weight, %</i>					
< 2,5 kg	5.6	4.5	6.7	6.4	<0.001
≥ 2,5 kg e ≤ 4 kg	86.7	87.1	86.2	86.4	
> 4 kg	7.6	8.4	7.1	7.2	
<i>Height, median (IQR)</i>	164.6 (158.1;172.0)	165.4 (158.6;173.0)	164.1(157.7;171.0)	163.4 (157.1;170.3)	<0.001
<i>Current body weight, median (IQR)</i>	72.6 (63.4;83.2)	72.4 (63.0;83.3)	72.0 (63.2;81.9)	74.1 (65.2;85.0)	<0.001
<i>Smoking, %</i>					
Never smoked	57.5	56.6	58.2	59.5	<0.001
Former smoker	29.7	31.3	28.6	26.2	
Smoked	12.7	12.0	13.2	14.3	
<i>Physical activity, %</i>					
Weak	76.7	73.7	79.0	82.5	<0.001
Moderate	16.2	18.3	14.4	12.6	
Strong	7.1	8.4	6.6	5.0	
<i>Diabetes, %</i>					
No	81.2	84.0	80.3	73.2	<0.001
Yes	18.8	16.0	19.7	26.7	
<i>Antihypertensive drugs, %</i>					
No	71.3	73.6	71.5	63.0	<0.001
Yes	28.7	26.4	28.5	37.0	
<i>Mean arterial pressure, median (IQR)</i>	92.0 (84.7;100.0)	90-3 (83.3;98.0)	93.0 (85.7;101.3)	95.0 (87.7;104.3)	<0.001
<i>Heart rate, median (IQR)</i>	69.5 (63.0;76.5)	70.0 (63.5;77.0)	69.0 (62.5;76.0)	69 (62.0;76.0)	<0.001
<i>Carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV), median (IQR)</i>	9.0 (8.1;10.2)	8.9 (8.0;10.0)	9.0 (8.1;10.2)	9.2 (8.2;10.5)	<0.001

Table 2. Association between maternal education and carotid-femoral pulse wave velocity in adulthood. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), 2008-2010.

	Model 1 β (CI95%)	Model 2 β (CI95%)	Model 3 β (CI95%)	Model 4 β (CI95%)
WHITES				
Maternal education				
High school	REF	REF	REF	REF
Complete elementary school	0.02 (- 0.08;0.12)	0.01 (- 0.09;0.11)	- 0.04 (- 0.13;0.04)	- 0.06 (- 0.15;0.03)
Incomplete elementary school	0.14 (0.06;0.22)**	0.15 (0.07;0.24)**	0.08 (0.00;0.15)*	0.05 (- 0.03;0.13)
Never attended school	0.27 (0.14;0.41)***	0.29 (0.15;0.43)***	0.08 (- 0.05;0.20)	0.01 (- 0.12;0.15)
BROWNS				
Maternal education				
High school	REF	REF	REF	REF
Complete elementary school	0.04 (- 0.13;0.21)	0.02 (- 0.15;0.19)	- 0.07 (- 0.22;0.08)	- 0.09 (- 0.24;0.06)
Incomplete elementary school	0.33 (0.19;0.48)***	0.31 (0.17;0.46)***	0.12 (- 0.01;0.25)	0.08 (- 0.05;0.21)
Never attended school	0.53 (0.36;0.70)***	0.50 (0.33;0.67)***	0.29 (0.13;0.44)***	0.18 (0.01;0.34)*
BLACKS				
Maternal education				
High school	REF	REF	REF	REF
Complete elementary school	0.24 (- 0.04;0.53)	0.25 (- 0.03;0.54)	0.25 (- 0.01;0.50)	0.24 (- 0.01;0.49)
Incomplete elementary school	0.40 (0.15;0.66)**	0.42 (0.16;0.67)**	0.37 (0.15;0.59)**	0.35 (0.13;0.57)**
Never attended school	0.56 (0.28;0.85)***	0.59 (0.31;0.88)***	0.49 (0.24;0.74)***	0.44 (0.19;0.70)**

β : Regress coefficients. CI: confidence intervals. Significance level: * <0.05 , ** <0.01 , *** <0.001 .

MODEL 1: sex and age.

MODEL 2: Model 1 + smoker, physical activity, current body weight and height.

MODEL 3: Model 2 + mean arterial pressure, heart rate, use of antihypertensive and diabetes.

MODEL 4: Model 3 + participants' own education.

Table 3. Association between birth weight and pulse wave velocity in adulthood. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), 2008-2010.

	Model 1 β (CI95%)	Model 2 β (CI95%)	Model 3 β (CI95%)	Model 4 β (CI95%)
WHITES				
Birth weight				
≥ 2,5 kg e ≤ 4 kg	REF	REF	REF	REF
< 2,5 kg	0.17 (- 0.01;0.35)	0.22 (0.03;0.40)*	0.19 (0.02;0.35)*	0.17 (0.01;0.34)*
> 4 kg	0.01 (- 0.12;0.15)	- 0.08 (- 0.22;0.05)	0.00 (- 0.12;0.12)	0.00 (- 0.12;0.12)
BROWNS				
Birth weight				
≥ 2,5 kg e ≤ 4 kg	REF	REF	REF	REF
< 2,5 kg	- 0.00 (- 0.22;0.22)	0.03 (- 0.19;0.26)	- 0.03 (- 0.22;0.16)	- 0.06 (- 0.25;0.13)
> 4 kg	- 0.12 (- 0.34;0.10)	- 0.13 (- 0.36;0.09)	- 0.09 (- 0.28;0.11)	- 0.09 (- 0.28;0.11)
BLACKS				
Birth weight				
≥ 2,5 kg e ≤ 4 kg	REF	REF	REF	REF
< 2,5 k	- 0.12 (- 0.46;0.21)	- 0.10 (- 0.44;0.23)	- 0.15 (- 0.45;0.14)	- 0.17 (- 0.46;0.12)
> 4 kg	0.12 (- 0.19;0.43)	0.03 (- 0.29;0.35)	0.16 (- 0.11;0.44)	0.18 (- 0.09;0.46)

β: Regress coefficients. CI: confidence intervals. Significance level: *<0.05, **<0.01, ***<0.001.

MODEL 1: sex and age.

MODEL 2: Model 1 + smoker, physical activity, current body weight and height.

MODEL 3: Model 2 + mean arterial pressure, heart rate, use of antihypertensive and diabetes.

MODEL 4: Model 3 + maternal education + participants' own education.

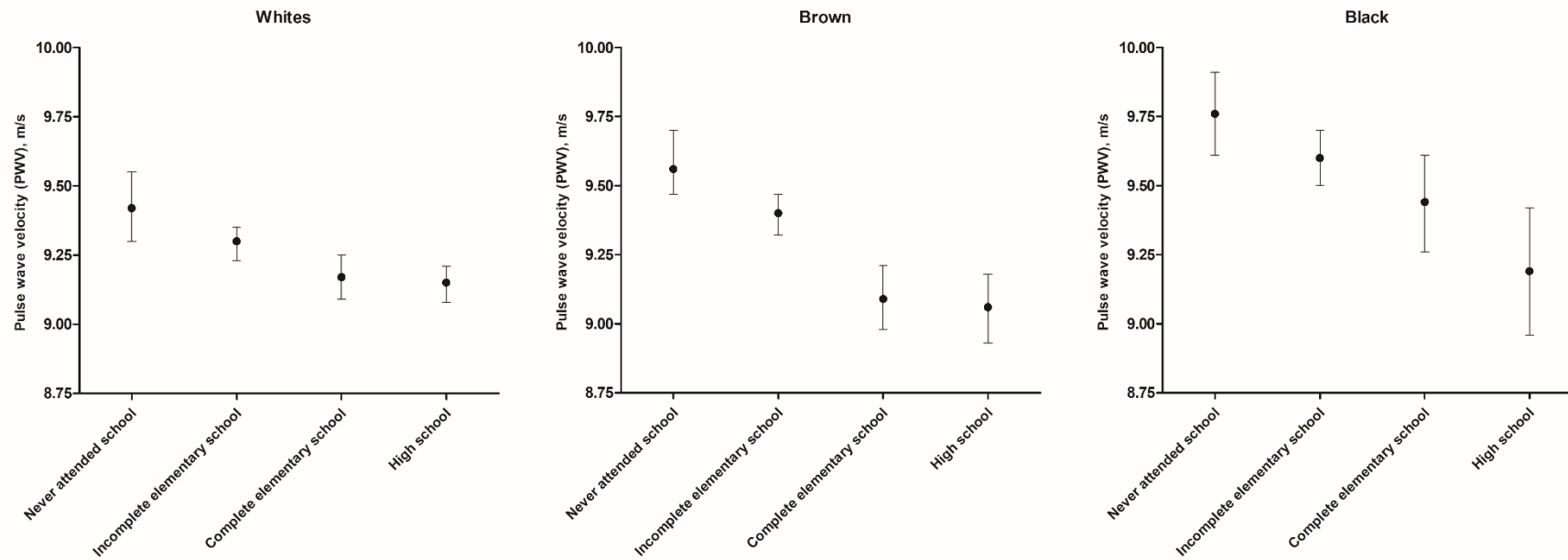


Figure 1- Age and sex-adjusted mean (95% CI) of carotid-femoral pulse wave velocity according to categories of maternal education in Whites (N= 7.335), Browns (N= 3.843) and Blacks (N= 2.187). Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil), 2008-2010

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta dissertação, encontramos que a menor escolaridade materna está associada, independentemente, a maior rigidez arterial na vida adulta em todos os subgrupos de raça/cor no modelo minimamente ajustado. Esses achados sugerem que a exposição à adversidades sociais e nutricionais enfrentadas na infância está associada a um perfil vascular menos desfavorável na vida adulta, independentemente da raça. Entre indivíduos brancos, a associação perdeu a significância após ajuste por escolaridade do participante, mas entre pardos e pretos, a menor escolaridade materna manteve-se associada a maior VOPcf na vida adulta independente da escolaridade atual e de variáveis comportamentais e clínicas. Em relação ao peso ao nascer encontramos também uma associação independente entre baixo peso ao nascer e maior VOPcf na vida adulta após todos os ajuste, mas somente entre brancos. Entre indivíduos pardos e pretos a relação entre peso ao nascer e VOPcf não foi observada, nem mesmo, no modelo minimamente ajustado.

Nossos resultados sugerem que a exposição à adversidades sociais e nutricionais em crianças pardas e pretas parece interagir com outras adversidades vivenciadas por esses grupos, deixando-as ainda mais susceptíveis à piores desfechos de saúde na vida adulta. É importante ressaltar que, entre os pardos, a magnitude dessa associação foi atenuada após considerar as variáveis clínicas e escolaridade atual, sugerindo que parte da associação é provavelmente mediada pela escolaridade da idade adulta, além da pressão arterial média, frequência cardíaca, hipertensão e diabetes. Entretanto, entre os indivíduos pretos, os ajustes por essas variáveis praticamente não modificou a magnitude da associação, indicando, possivelmente, maior sofrimento e estresse desse grupo. Observamos também que, tanto para pardos e pretos, o ajuste por variáveis comportamentais, como tabagismo, atividade física e IMC não alterou a magnitude da associação.

Adicionalmente, a associação observada entre o baixo peso ao nascer e maior VOPcf na vida adulta somente entre indivíduos brancos pode sinalizar baixa representatividade dos pardos e pretos na amostra de estudo em função a um provável viés de sobrevivência.

Nossos achados sugerem que estratégias para enfrentar as iniquidades sociais na incidência de doenças cardiovasculares precisam implementar ações que combatam a desigualdade racial e as desvantagens de oportunidades presentes entre indivíduos pardos e, principalmente, entre os pretos e com menor posição socioeconômica. Além disto, reforçam a importância do

desenvolvimento de estudos longitudinais que investigam o efeito da baixa condição socioeconômica na infância e no curso de vida segundo raça/cor sobre a VOPcf.

ANEXOS

ANEXO 1- APROVAÇÃO DA COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA (CONEP)

Fls. nº 109
Rubrica fMINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CARTA Nº 976 CONEP/CNS/MS

Brasília, 04 de agosto de 2006.

Senhora Coordenadora,

Tendo a CONEP recebido desse CEP o projeto de pesquisa "*Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA*" Registro CEP-HU/USP 659/06 - CAAE 0016.1.198.000-06, Registro Sipar MS: nº 25000.083729/2006-38, Registro CONEP nº 13065, verifica-se que:

Trata-se de protocolo a ser desenvolvido por consórcio vencedor da Chamada Pública DECIT/MS/FINEP/CNPq que foi constituído por sete instituições de ensino superior e pesquisa de seis estados, das regiões Nordeste (Universidade Federal da Bahia), Sudeste (FIOCRUZ/RJ, USP, UERJ, UFMG e UFES) e Sul (UFRS). Será um estudo de coorte de 15 mil funcionários de instituições públicas com idade igual ou superior a 35 anos. A coorte será acompanhada anualmente para verificação do estado geral e, a cada três anos, será chamada para avaliações mais detalhadas que incluem exames clínicos. Os sujeitos de pesquisa serão entrevistados por pessoas treinadas e certificadas e os exames serão realizados por profissionais de saúde. O estudo tem como objetivos principais: estimar a incidência do diabetes e das doenças cardiovasculares e estudar sua história natural; investigar associações entre fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e complicações decorrentes, buscando compor modelo causal que contemple suas inter-relações; descrever a evolução temporal desses fatores e os determinantes dessa evolução; identificar modificadores de efeito das associações observadas; identificar diferenciais nos padrões de risco entre os centros participantes que possam expressar variações regionais relacionadas a essas doenças no país. Dentre os objetivos secundários consta "*estocar material biológico, para estudos futuros com diversos tipos de marcadores relacionados à inflamação, coagulação, disfunção endotelial, resistência à insulina, obesidade central, estresse e fatores de risco tradicionais, bem como prover a extração de DNA para exames genéticos futuros*". De acordo com informação da pág. 11 do protocolo, item "coleta de sangue", as amostras de sangue serão estocadas para

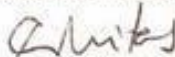
Fls. nº 110 *P*
Rubrica *f*

Cont. Carta CONEP nº 976/2006

exames adicionais e formação de banco de DNA. Haverá um laboratório central que fará as "determinações básicas do estudo em amostras encaminhadas pelos centros de investigação", as "determinações simples" serão feitas nos próprios laboratórios. O banco de material biológico está em fase de planejamento com local e coordenador a serem definidos.

Diante do exposto, embora nos objetivos do estudo verifica-se que haverá também pesquisa genética, pelas informações do protocolo tal pesquisa não será realizada no momento, não estando descrito ainda (nem no protocolo, nem no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE) os procedimentos para tal. Portanto, nesse primeiro momento do estudo não se trata de projeto da área temática especial "genética humana" (Grupo I), conforme registrado na folha de rosto, mas sim, do grupo III. Nesse caso, a aprovação ética é delegada ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, devendo ser seguido o procedimento para projetos do grupo III, conforme o fluxograma disponível no site : <http://conselho.saude.gov.br> e no Manual Operacional para CEP. Não cabe, portanto, a referência a CONEP no 3º parágrafo da pág. 1 e no 6º parágrafo da pág.2 do TCLE. Evidenciamos, entretanto, que o armazenamento e utilização de materiais biológicos humanos no âmbito de projetos de pesquisa está regulamentado pela Resolução CNS 347/2005 e que o projeto em questão deve incluir as determinações dessa resolução. Quando for elaborado o protocolo para os estudos genéticos, deverá também ser cumprida a Resolução CNS 340/04 incluindo obtenção de TCLE específico. Em se tratando de pesquisa com funcionários de instituições públicas, cabe ressaltar o disposto no item IV.3 "b" da Res. 196/96.

Atenciosamente ,



CORINA BONTEMPO DUCA DE FREITAS
Secretária Executiva da
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

À Sua Senhoria

Sr(a) Maria Teresa Zulini da Costa
Cordenadora Comitê de Ética em Pesquisas
Hospital Universitário da Universidade de São Paulo - HU/USP
Av. Profº Lineu Prestes, 2565
Cidade Universitária São Paulo
Cep:05.508-900

C/ cópia para os CEPs: UFBA, FIOCRUZ/RJ, UERJ, UFMG, UFES e UFRS

**ANEXO 2- APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG
(COEP/UFMG)**

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

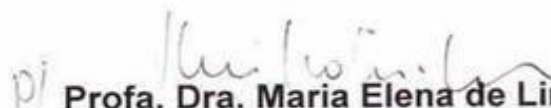
Parecer nº. ETIC 186/06

**Interesse: Prof. (a) Sandhi Maria Barreto
Depto. De Medicina Preventiva e Social
Faculdade de Medicina -UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 28 de junho de 2006 o projeto de pesquisa intitulado **“ELSA - Estudo longitudinal da saúde do adulto.”** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

ANEXO 3 – FOLHA DE APROVAÇÃO DEFESA DE MESTRADO UFMG

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA	
---	--	---

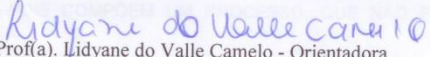
FOLHA DE APROVAÇÃO

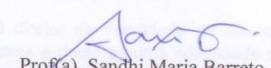
Condições socioeconômicas na infância e rigidez arterial na vida adulta segundo raça/cor. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

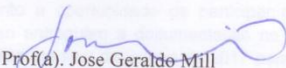
DÉBORA MORAES COELHO

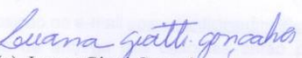
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE PÚBLICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em SAÚDE PÚBLICA, área de concentração EPIDEMIOLOGIA.

Aprovada em 26 de fevereiro de 2018, pela banca constituída pelos membros:


 Prof(a). Lidyane do Valle Camelo - Orientadora
 UFMG


 Prof(a). Sandhi Maria Barreto
 UFMG


 Prof(a). Jose Geraldo Mill
 UFES


 Prof(a). Luana Giatti Gonçalves
 UFMG

Belo Horizonte, 26 de fevereiro de 2018.