RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 13/12/2025.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA

Karina Nogueira Dias Secco Malagutte

Perfil aterosclerótico e cardiológico tardio de crianças nascidas com macrossomia

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Associada Silméia Garcia Zanati Bazan

Botucatu
2023

Karina Nogueira Dias Secco Malagutte

Perfil Aterosclerótico e Cardiológico Tardio de Crianças Nascidas com Macrossomia

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Associada Silméia Garcia Zanati Bazan

Botucatu
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Malagutte, Karina Nogueira Dias Secco.
Perfil aterosclerótico e cardiológico tardio de crianças nascidas com macrossomia / Karina Nogueira Dias Secco Malagutte. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Silméia Garcia Zanati Bazan
Capes: 40101100

1. Ecocardiografia. 2. Mães - Diabetes. 3. Macrossomia Fetal. 4. Remodelação ventricular. 5. Ultrassonografia das Artérias Carótidas.

Palavras-chave: Ecocardiograma; Mãe diabética; Macrossomia; Remodelação cardíaca; Ultrassonografia de carótidas.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE KARINA NOGUEIRA DIAS SECCO MALAGUTTE, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 13 dias do mês de dezembro do ano de 2023, às 09:00 horas, no(a) Sala 1 de Reuniões do Prédio da Administração da FMB/Unesp, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de KARINA NOGUEIRA DIAS SECCO MALAGUTTE, intitulada **PERFIL ATEROSCLERÓTICO E CARDIOLÓGICO TARDIO DE CRIANÇAS NASCIDAS COM MACROSSOMIA**. A Comissão Examinadora foi constituida pelos seguintes membros: Profa. Dra. SILMEIA GARCIA ZANATI BAZAN (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. JOÃO CARLOS HUEB (Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. LUIS CUADRADO MARTIN (Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. MELIZA GOI ROSCANI (Participação Virtual) do(a) Depto. de Medicina / CCBS/São Carlos - UFSCar, Prof. Dr. PERICLES SIDNEI SALMAZO (Participação Virtual) do(a) Depto. de Medicina / FCMS/Sorocaba - PUC. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. SILMEIA GARCIA ZANATI BAZAN

Registro do Impacto Esperado na Sociedade da Tese

O presente estudo vislumbra mostrar a necessidade da avaliação de alterações cardiovasculares e do perfil metabólico em crianças que nasceram macrossômicas para que se possa intervir o mais precocemente possível e prevenir doenças cardiovasculares na vida adulta e inclusive reduzir eventos cardiovasculares nestes pacientes.

The present study highlights the need to evaluate cardiovascular changes and the metabolic profile in children born macrosomic so that interventions can be taken as early as possible to prevent cardiovascular diseases in adulthood and even reduce cardiovascular events in these patients.

Epígrafe

“Primeiro diga a si mesmo o que você seria;
e então faça o que você tem que fazer.”

(Epicteto)

Dedicatória

Ao meu bem maior neste mundo, meu porto seguro em todos os momentos: MINHA FAMÍLIA!

À minha filha LARA, que hoje ainda tão pequena não tem a grandiosidade do meu amor por ela e ainda não imagina como um simples sorriso torna o meu dia tão maravilhoso e me dá forças para seguir. Tudo isso é por você, minha filha.

Ao meu esposo FERNANDO, meu companheiro de vida, que sempre esteve ao meu lado, segurando a minha mão e me apoiando com toda paciência, mesmo naqueles momentos em que tive que me ausentar em nome do estudo. Obrigada por ser minha melhor escolha.

À minha mãe VALÉRIA, meu suporte e minha melhor amiga. Obrigada por ter me incentivado a iniciar essa trajetória de estudo, por estar sempre me aplaudindo em pé na primeira fileira e nunca me deixar desistir. Mais uma vez eu lhe digo: se não fosse por você, nada disso teria acontecido.

Ao meu pai RICARDO e minha irmã LUIZA, a FAMÍLIA que eu tanto amo e que sempre se fez presente com muita alegria em todas as vitórias da minha vida.

Agradecimento Especial

À minha querida orientadora e exemplo de pesquisadora Profa. Associada Silméia Garcia Zanati Bazan. Obrigada por ter caminhado ao meu lado desde o mestrado e agora no doutorado, sempre se fazendo presente de forma competente e dedicada. Saiba que eu te escolheria mil vezes como minha orientadora. Obrigada por ter se tornado uma verdadeira amiga!

Agradecimentos

A Deus, porque Ele em sua infinita bondade tem me coberto com suas bênçãos e me permitido alcançar muitas vitórias em minha vida.

Às crianças participantes deste estudo. Espero que um dia vocês entendam a importância da contribuição que tiveram para este trabalho.

Ao Prof. Dr. João Carlos Hueb, por ter sido um dos idealizadores deste estudo, ter participado ativamente desde o início, sempre acrescentando conhecimento e disposto a contribuir em todas as etapas.

Ao Prof. Associado Luis Cuadrado Martin, pela sua paciência e disponibilidade para me auxiliar na análise estatística, mantendo sempre seu carisma e bom humor mesmo nas reuniões até tarde da noite.

À minha amiga Dra. Caroline Mazeto, minha parceira nesta jornada do mundo das pesquisas e companheira de trabalho às terças-feiras. Obrigada pelo suporte quando precisei.

Ao meu colega Renato Teixeira que sempre foi muito solicito e parceiro em todos os momentos em que precisei me ausentar do ambulatório ou do ecocardiograma devido aos estudos.

À equipe de enfermagem do Serviço de Cardiologia Diagnóstica, em especial a enfermeira Amanda Cecilio e às técnicas de enfermagem Valéria Sauer e Clemência Ladeia, que realizaram com muito carinho e paciência as coletas dos exames das crianças para nosso estudo.

À Prof. Dra. Camila Renata Corrêa Camacho, Fabiane Valentini Francisqueti-Ferron e Artur Junio Togneri Ferron pela disponibilidade e prontidão em analisar as amostras. A colaboração de vocês foi fundamental para que eu conseguisse concluir esse trabalho.

À Prof. Dra. Grasiela Bossolan, pelo auxílio no recrutamento das crianças participantes.

Ao Mário Augusto Dallaqua, por todo cuidado com a editoração da tese do doutorado.

À bibliotecária Maria Carolina A. Cruz e Santos da Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação do Campus de Botucatu - UNESP, pela elaboração da ficha catalográfica.

Aos funcionários da Seção Técnica de Pós-Graduação pela amabilidade e prestatividade com que sempre me atenderam.

À Faculdade de Medicina de Botucatu, pelo acolhimento e por todas as oportunidades de crescimento pessoal e profissional que tem me proporcionado.

Sumário

Lista de Tabelas iii

Lista de Abreviaturas v

Resumo 1

Abstract 4

Introdução 7

Objetivos 11

Casuística e Métodos 13

Resultados 20

Discussão 26

Conclusões 30

Referências 32

Lista de Tabelas

Tabela 1. Variáveis demográficas e clínicas..... 22

Tabela 2. Variáveis laboratoriais..... 23

Tabela 3. Avaliação ultrassonográfica das artérias carótidas..... 23

Tabela 4. Modelo linear generalizado. Variável desfecho PCR..... 23

Tabela 5. Modelo linear generalizado. Variável desfecho PAS..... 24

Tabela 6. Variáveis Doppler-ecocardiográficas..... 25

Lista de Abreviaturas

CA	Circunferência abdominal
EDPP	Espessura diastólica da parede posterior
EDSIV	Espessura diastólica do septo interventricular
EMIC-CD	Espessura médio-intimal da carótida direita
EMIC-CE	Espessura médio-intimal da carótida esquerda
ERP	Espessura relativa da parede
FE s	Fração de ejeção pelo método de Simpson
GC	Grupo controle
GMMD	Grupo macrossomia de mãe diabética
GMMND	Grupo macrossomia de mãe não diabética
Hb glicada	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IMC	Índice de massa corpórea
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
MVE	Massa do ventrículo esquerdo
MVE/h	Massa do ventrículo esquerdo indexada pela altura
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCRas	Proteína C reativa de alta sensibilidade
SC	Superfície corpórea
VAE	Volume do átrio esquerdo
VAEi	Volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corpórea

Resumo

Perfil aterosclerótico e cardiológico tardio de crianças nascidas com macrossomia

Introdução: O termo macrossomia se refere a crianças nascidas com peso superior a quatro quilogramas, independentemente da idade gestacional. Sabe-se que os aspectos cardiovasculares destas crianças apresentam uma série de peculiaridades, e embora eles tenham sido bem estudados em recém-nascidos macrossômicos, pouco se sabe sobre a evolução tardia dessas crianças e sobre o efeito da macrossomia independentemente do diabetes materno, o que é um campo de estudo ainda em desenvolvimento e muita pesquisa se faz necessária. **Objetivos:** Avaliar o efeito da macrossomia entre as crianças nascidas de mães não diabéticas e avaliar o efeito do diabetes entre as crianças que nasceram com macrossomia. **Casuística e métodos:** Trata-se de um estudo de casos e controles, composto por crianças nascidas com macrossomia. O cálculo do tamanho amostral foi fixado em 48 crianças com idade entre 8 e 12 anos, de ambos os sexos, divididas em três grupos: Grupo Controle (GC n=16): crianças com peso de nascimento normal entre 2.500-4.000 gramas de mães não diabéticas; Grupo Macrossomia de Mãe Não Diabética (GMMND n=16): crianças com peso de nascimento igual ou superior a 4.000 gramas de mães não diabéticas; Grupo Macrossomia de Mãe Diabética (GMMD n=16): crianças com peso de nascimento igual ou superior a 4.000 gramas de mães diabéticas. As crianças dos três grupos foram submetidas à avaliação clínica, antropométrica, laboratorial, ultrassonográfica das artérias carótidas e Doppler-ecocardiográfica. O nível de significância adotado foi de $p<0,05$. **Resultados:** Foram avaliadas 49 crianças, sendo 16 crianças do GC, 17 crianças do GMMND e 16 crianças do GMMD. Foram realizados testes comparativos entre os grupos: GC vs GMMND; GMMND vs GMMD. Observou-se que o peso, o índice de massa corpórea (IMC), superfície corpórea (SC) e a pressão arterial sistólica (PAS) foram maiores no GMMND comparados ao GC. A espessura diastólica do septo interventricular (EDSIV), espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo (EDPP) e a espessura relativa da parede ventricular (ERP) também foram maiores nas crianças do GMMND comparadas ao GC. Entre os grupos GMMND e GMMD notou-se uma elevação dos níveis de insulina basal e índice de HOMA-IR no

GMMD. A PAS, assim como o volume do átrio esquerdo (VAE) e a ERP foram significantemente maiores no GMMD quando comparados ao GMMND. PAS também se correlacionou com valores mais elevados de PCRas, independentemente do diabetes materno. **Conclusão:** O presente estudo mostra uma associação da macrossomia com alterações cardiovasculares e perfil metabólico na infância.

Palavras-chave: macrossomia, mãe diabética, remodelação cardíaca, ultrassonografia de carótidas, ecocardiograma.

Abstract

Late atherosclerotic and cardiological profile of children born with macrosomia

Introducion: The term macrosomia refers to children born weighing more than four kilograms, regardless of gestational age. It is known that the cardiovascular aspects of these children present a series of peculiarities, and although they have been well studied in macrosomic newborns, little is known about the late evolution of these children and about the effect of macrosomia independent of maternal diabetes, which is a field of study still under development and much research is needed. **Objectives:** To evaluate the effect of macrosomia among children born to non-diabetic mothers and to evaluate the effect of diabetes among children born with macrosomia. **Material and methods:** This is a case and control study, composed of children born with macrosomia. The sample size calculation was set at 48 children aged between 8 and 12 years, of both sexes, divided into three groups: Control Group (CG n=16): children with normal birth weight between 2,500-4,000 grams from mothers non-diabetic; Non-Diabetic Mother Macrosomia Group (NDMMG n=16): children with birth weight equal to or greater than 4,000 grams from non-diabetic mothers; Diabetic Mother Macrosomia Group (DMMG n=16): children with birth weight equal to or greater than 4,000 grams for diabetic mothers. The children in the three groups underwent clinical, anthropometric, laboratory, ultrasound evaluation of the carotid arteries and Doppler-echocardiography. The significance level adopted was $p<0.05$. **Results:** 49 children were evaluated, 16 children from the CG, 17 children from the NDMMG and 16 children from the DMMG. Comparative tests were carried out between the groups: CG vs NDMMG; NDMMG vs DMMG. It was observed that weight, body mass index (BMI), body surface (BS) and systolic blood pressure (SBP) were higher in NDMMG compared to CG. The diastolic thickness of the interventricular septum (IVS), diastolic thickness of the posterior wall of the left ventricle (PW) and the relative thickness of the ventricular wall (RWT) were also greater in children in the NDMMG compared to the CG. Between the NDMMG and DMMG groups, an increase in basal insulin levels and HOMA-IR index in DMMG was noted. SBP, as well as left atrial volume (LAV) and RWT were significantly higher in GMMD when compared to

NDMMG. SBP also correlated with higher hsCRP values, regardless of maternal diabetes. **Conclusion:** The present study shows an association between macrosomia and cardiovascular changes and metabolic profile in childhood.

Keywords: macrosomia, diabetic mother, cardiac remodeling, carotid ultrasound, echocardiogram.

Introdução

A organização mundial de saúde considera neonatos com macrossomia aqueles com peso igual ou superior a 4.000 gramas[1], os quais correspondem a 10% da população geral[2].

No nascimento, a macrossomia está associada a alto risco de injúria tanto da mãe quanto do feto. Crianças macrossômicas apresentam alto risco de asfixia perinatal, aspiração de mecônio, hipoglicemia, distócia de ombro, lesão de plexo braquial, lesão muscular e até o risco de morte fetal[3]. Já para a mãe, pode ocorrer lesão perineal, hemorragia pós-parto, infecção e hematoma de episiotomia[4].

Consequências da macrossomia em longo prazo foram mostradas em alguns estudos como, por exemplo, a relação entre o aumento da pressão arterial sistólica e a macrossomia[5]. O peso mais elevado ao nascer também foi associado a maiores níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade (PCRas), maior IMC e maior circunferência abdominal na idade dos 5 aos 13 anos e crianças que nasceram grandes para a idade gestacional apresentaram fator de risco adicional para aterosclerose quando em idade escolar, independentemente do estado nutricional atual[6]. Também foi documentado que bebês macrossômicos apresentam maior probabilidade de desenvolverem obesidade infantil quando comparados com recém-nascidos de peso adequado[7].

A obesidade infantil leva a sérias consequências na idade adulta. Sommer et al relatou associação causal entre crianças obesas com adultos hipertensos, dislipidemicos e com alto risco cardiometabólico e a obesidade infantil também parece estar associada a alterações estruturais e funcionais do coração, demonstrando um aparecimento de alterações potencialmente adversas no miocárdio[8]. Também existem evidências de que a obesidade na infância está relacionada com a resistência à insulina[9].

Na literatura, a macrossomia é muito relacionada com diabetes gestacional. Isso se deve ao fato de que a macrossomia ocorre em 15 - 45% das gestações de mães diabéticas, se tornando a complicação mais comum do diabetes materno. A exposição crônica do feto a hiperglicemia materna, leva a hiperinsulinemia fetal, aumentando fatores de crescimento *insulin-like* (IGFs) e causando um crescimento fetal desproporcional[10].

Para as crianças macrossômicas recomenda-se a utilização do índice ponderal (IP) de Rohrer, obtido pela relação [peso ao nascimento (em gramas) / estatura ao nascimento (em cm)^3] x 100, para diferenciar o crescimento fetal exagerado simétrico ou constitucional (IP igual ou menor a 3,1), do assimétrico ou metabólico (IP acima de 3,1) [11]. A macrossomia simétrica é definida como aquela que é causada por fatores genéticos, ao passo que a macrossomia assimétrica está associada a um ambiente intrauterino anormal e apenas a macrossomia assimétrica tem implicações a longo prazo[12].

Os aspectos cardiovasculares de crianças nascidas com macrossomia e filhas de mães diabéticas durante os primeiros meses de vida foram bem estudados e apresentam uma série de peculiaridades. Sabe-se, por exemplo, que crianças filhas de mães diabéticas apresentam alta prevalência de cardiopatias congênitas. Muhammad et al[13] mostraram uma prevalência de 52,5% dessas patologias, com predomínio da persistência do canal arterial, seguido pelo defeito dos septos interventricular e interatrial, forame oval patente e transposição das grandes artérias.

As características ventriculares de recém-nascidos de mães diabéticas são bastante relevantes. Essas crianças podem apresentar ao nascer uma forma transitória de cardiomiopatia hipertrófica com acometimento preferencial da parede septal, anormalidade essa que regride em, aproximadamente, seis meses[14, 15]. O exame microscópico do miocárdio em tais condições tem revelado fibras cardíacas hipertróficas com certa desordem celular, com aspecto semelhante ao encontrado na cardiomiopatia hipertrófica clássica, diferindo desta pela transitoriedade da hipertrofia e pelo aspecto não obstrutivo da mesma. Crianças filhas de mães diabéticas também apresentaram insulina sérica elevada em até três meses após o nascimento. Essa elevação dos níveis de insulina esteve associada à presença de hipertrofia cuja regressão acompanhou a normalização dos seus níveis[16].

Merzouk et al observaram que crianças macrossômicas nascidas de mães diabéticas mal controladas apresentaram anormalidades das lipoproteínas e que isto poderia se relacionar com distúrbios metabólicos futuros[17]. Dratva et al, analisando a espessura médio-intimal em carótidas de crianças normais com onze

anos de idade, observaram que aquelas nascidas com maior peso exibiram maior espessura médio-intimal[18]. É sabido, que em adultos, o espessamento médio-intimal de carótidas está nitidamente relacionado a doenças cardiovasculares[19,20], as quais são a principal causa de morte em adultos no Brasil e no mundo, segundo dados de 2022 do Ministério da Saúde (www.gov.br). Por serem patologias de progressão latente, os fatores de risco para doenças cardiovasculares como dislipidemias, resistência à insulina, sedentarismo, tabagismo, obesidade e hipertensão arterial, podem aparecer precocemente desde a infância[21].

Embora os aspectos cardiovasculares dos recém-nascidos macrossômicos tenham sido bem estudados, pouco se sabe sobre a evolução tardia dessas crianças. Também são escassos na literatura estudos sobre os efeitos tardios da macrossomia independentemente do diabetes materno.

Conclusão

O presente estudo mostra associação entre macrossomia e alterações cardiovasculares e perfil metabólico na infância.

Sendo assim, torna-se imprescindível a pesquisa destas alterações cardiovasculares em crianças que nasceram macrossômicas para que se possa combater e prevenir doenças cardiovasculares na vida adulta e inclusive reduzir eventos cardiovasculares nestes pacientes.

Referências

1. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser. 1995;854:1-452.
2. Langer O. Fetal macrosomia: etiologicfactors. Clin Obstet Gynecol. 2000;43:283-97.
3. Wollschlaeger K, Nieder J, Köppe I, Härtlein K. A study of fetal macrosomia. Arch Gynecol Obstet. 1999; 263:51-5.
4. Lim JH, Tan BC, Jammal AE, Symonds EM. Delivery of macrosomic babies: management and outcomes of 330 cases. J ObstetGynaecol. 2002;22:370-4.
5. Lai C, Hu Y, He D, Liang L, Xiong F, Liu G, et al. "U-shaped relationship between birth weight and childhood blood pressure in China." BMC Pediatr. 2019;19(1):264.
6. Boscaini C, Pellanda LC. Birth weight, current anthropometric markers, and high sensitivity C-reactive protein in Brazilian school children. J Obes. 2015:846376.
7. Oliveira RMA de, Lira JLM, Amorim DS, Calado MF, Santos WJ, Fernandes FN, et al. Macrossomia fetal e o risco de obesidade infantil. Research, Society and Development. 2022;11(7):e5211729572.
8. Sommer A, Twig, G. The impact of childhood and adolescent obesity on cardiovascular risk in adulthood: a systematic review. Curr Diab Rep. 2018;18(10):91.
9. Valverde Pulla J, Prieto Fuentemayor C. Índice HOMA-IR como indicador do risco de doenças metabólicas endócrinas em crianças e adolescentes com obesidade. Vive Rev. Salud. 2021;4(11), 60-79.
10. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. Ann Nutr Metab. 2015;66 Suppl 2:14-20.
11. Rudge MVC. Avaliação do peso dos recém-nascidos: o que é normal ou anormal. Rev Bras Ginecol Obstet. 2005;27(6):299-300.
12. Van Assche FA. Symmetric and asymmetric fetal macrosomia in relation to long-term consequences. Am J Obstet Gynecol. 1997;177(6):1563-4.

13. Muhammad A, Khan M, Khan I, Anwar T. Frequency of congenital heart diseases in infants of diabetic mothers referred to pediatrics department. J Postgrad Med Inst. 2014;28(1):37-41.
14. Gutgesell HP, Speer ME, Rosenberg HS. Characterization of the cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. Circulation. 1980;61(2):441-50.
15. Halliday HL. Hypertrophic cardiomyopathy in infants of poorly-controlled diabetic mothers. Arch Dis Child. 1981;56(4):258-63.
16. Zielinsky P, Costa MHL, Oliveira LT, Bonow FP, Silva NIT, Hagemann LL. Estudo da história natural da hipertrofia miocárdica e sua associação com hiperinsulinismo em filhos de mães diabéticas. Arq Bras Cardiol. 1997;69(6):389-94.
17. Merzouk H, Bouchenak M, Loukidi B, Madani S, Prost J, Belleville J. Fetal macrosomia related to maternal poorly controlled type 1 diabetes strongly impairs serum lipoprotein concentrations and composition. J Clin Pathol. 2000;53(12):917-23.
18. Dratva J, Breton CV, Hodis HN, Mack WJ, Salam MT, Zemp E, et al. Birth weight and carotid artery intima-media thickness. J Pediatr. 2013;162(5):906-11.
19. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(2):93-111.
20. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). Cerebrovasc Dis. 2007;23(1):75-80.
21. Ribas DA, Silva LCS. Fatores de risco cardiovascular e fatores associados em escolares do Município de Belém, Pará, Brasil. Cad Saude Publica. 2014;30(3):577-86.
22. Cochran W. Sampling techniques. 3ed. New York: John Wiley, 1977.448p.
23. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial - 2020. Arq Bras Cardiol. 2021;116(3):516-658.

24. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011): An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. Cerebrovasc Dis. 2012;34(4):290-6.
25. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2019;32(1):1-64.
26. Skilton MR, Siitonen N, Würtz P, Viikari JSA, Juonala M, Seppälä I, et al. High birth weight is associated with obesity and increased carotid wall thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34(5):1064-8.
27. Ahmadi-Abhari S, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT. Seventeen year risk of all-cause and cause-specific mortality associated with C-reactive protein, fibrinogen and leukocyte count in men and women: the EPIC-Norfolk study. Eur J Epidemiol. 2013;28(7):541-50.
28. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. JAMA. 2003;290(22):2945-51.
29. Greenberg AS, McDaniel ML. Identifying the links between obesity, insulin resistance and beta-cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. Eur J Clin Invest. 2002;32 Suppl 3:24-34.
30. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2009;58(4):773-95.