

ADOLFO MONTEIRO RIBEIRO



**Impacto do peso ao nascer no estado nutricional
ao final da adolescência - um estudo de coorte**

RECIFE
2014



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE
DOUTORADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

ADOLFO MONTEIRO RIBEIRO

Impacto do peso ao nascer no estado nutricional ao final da adolescência - um estudo de coorte

Tese apresentada ao colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde de Criança e do Adolescente do Centro de Ciências de Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Doutor.

Orientadora: Profª. Drª. Giselia Alves Pontes da Silva

RECIFE
2014

Ficha catalográfica elaborada
Bibliotecária: Mônica Uchôa - CRB4-1010

R484i

Ribeiro, Adolfo Monteiro.

Impacto do peso ao nascer no estado nutricional ao final da adolescência
- um estudo de coorte / Adolfo Monteiro Ribeiro. . Recife: O autor, 2014.
120 f.: il.; tab.; quadr.; 30 cm.

Orientadora: Giselia Alves Pontes da Silva.
Tese (Doutorado) . Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, 2014.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Recém-nascido. 2. Peso ao nascer. 3. Obesidade. 4. Fatores de risco.
I. Silva, Giselia Alves Pontes da (Orientadora). II. Título.

618.92

CDD (23. ed.)

UFPE (CCS2014-190)

ADOLFO MONTEIRO RIBEIRO

**IMPACTO DO PESO AO NASCER NO ESTADO NUTRICIONAL AO FINAL DA
ADOLESCÊNCIA: UM ESTUDO DE COORTE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente.

Aprovado em: 06/08/2014

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Marília de Carvalho Lima (Orientadora) (Examinador Interno)
Presidente
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof. Dr. Pedro Israel Cabral de Lira (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Prof^a. Dr^a. Sônia Bechara Coutinho (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Prof. Dr. Hélio de Lima Ferreira Fernandes Costa (Examinador Externo)
Universidade de Pernambuco - UPE

Prof^a. Dr^a. Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa (Examinador Externo)
Universidade de Pernambuco - UPE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

Vice-reitor
Prof. Dr. Silvio Romero Barros

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
Prof. Dr. Francisco de Souza Ramos

DIRETOR CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

VICE-REITORIA
Prof^a. Dr^a. Vânia Pinheiro Ramos

COORDENADORA DA COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO DO CCS
Prof^a. Dr^a. Jurema Freire Lisboa de Castro

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE**
COLEGIADO

Prof^a. Dr^a. Luciane Soares de Lima (Coordenadora)
Prof^a. Dr^a. Claudia Marina Tavares de Arruda (Vice Coordenadora)
Prof. Dr. Alcides da Silva Diniz
Prof^a. Dr^a. Ana Bernarda Ludemir
Prof^a. Dr^a. Andréa Lemos Bezerra de Oliveira
Prof. Dr. Décio Medeiros Peixoto
Prof. Dr. Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho
Prof^a. Dr^a. Estela Maria Leite Meirelles Monteiro
Prof^a. Dr^a. Giselia Alves Pontes da Silva
Prof^a. Dr^a. Maria Eugênia Farias Almeida Motta
Prof^a. Dr^a. Maria Gorete Lucena de Vasconcelos
Prof^a. Dr^a. Marília de Carvalho Lima
Prof. Dr. Paulo Sávio Angeiras de Góes
Prof. Dr. Pedro Israel Cabral de Lira
Prof^a. Dr^a. Rosemary de Jesus Machado Amorim
Prof^a. Dr^a. Sílvia Regina Jamelli
Prof^a. Dr^a. Sílvia Wanick Sarinho
Prof^a. Dr^a. Sophie Helena Eickmann
Leila Maria Álvares Barbosa ó Representante discente ó (Doutorado)
Catarine Santos da Silva ó Representante discente ó (Mestrado)

CORPO DOCENTE COLABORADOR
Prof^a. Dr^a. Ana Cláudia Vasconcelos Martins de Souza Lima
Prof^a. Dr^a. Bianca Arruda Manchester de Queiroga
Prof^a. Dr^a. Cleide Maria pontes
Prof^a. Dr^a. Daniela Tavares Gontijo
Prof^a. Dr^a. Margarida Maria de Castro Antunes
Prof^a. Dr^a. Rosalie Barreto Belian
Prof^a. Dr^a. Sônia Bechara Coutinho

SECRETARIA

Paulo Sérgio Oliveira Nascimento (Secretário)
Juliene Gomes Brasileiro
Janaína Lima da Paz

Dedico esta tese à Prof^a. Dr^a. Giselia Alves Pontes da Silva

Nesse momento da vida, seria muito importante encontrar uma forma de reverenciar tudo que permitiu realizar esse trabalho. Deveria reconhecer a inteligência e determinação de meu pai, a amorosidade e dedicação de minha mãe, a fraternidade e paciência de minha família, a amizade dos companheiros, a magnitude da ciência, a simplicidade e a humildade de ser um humano. Mas como representar tudo isso? Tive o privilégio de encontrar uma pessoa que, exemplificando, me fez reviver, reconhecer e valorizar esses pontos e assim me sentir bem nessa dedicatória.

AGRADECIMENTOS

Numa sequência histórica, relato as pessoas que minha memória, infelizmente sempre com falhas, guarda de maneira sentimental a quem agradeço.

A minha mãe e meu pai, o inicio de minha vida. Sempre se constituirão a materialização do Sagrado.

Aos muitos parentes, colegas, amigos e conhecidos, que conviveram no dia a dia acompanhando, cobrando, ajudando, testando e incentivando nos anos de formação escolar, religiosa, familiar e nos ajudaram a chegar à Faculdade de Medicina.

A minha esposa e companheira Maria Cristina, que surgiu no início dessa fase de formação acadêmica, e às filhas Mariana, Larissa e Rebeca, que estimularam o redirecionamento do início de carreira.

A todos que continuaram nos incentivando a buscar aprender nos períodos de pós-graduação, residências, cursos, eventos e particularmente à Profª. Drª. Maria José Guimarães, cuja amizade sincera foi o esteio do mestrado, juntamente com a Profª. Drª. Silvia Sarinho.

As palavras da Drª. Claudia Marina, um agradecimento especial, pois foram decisivas para seguir adiante na empreitada de um sempre desafiador doutorado.

Durante o curso, possível pelo companheirismo dos colegas Paulo Frias, Maria Cristina Tavares, Míriam Guerra, Maria Cecília Tenório, Gabriela Sette, Érica Acioli, Ana Catarina Torres, Maria Wanderleya de Lavor, Elisângela Soares, e aquiescência dos diversos professores, tivemos sempre grande apoio e recebemos ensinamentos importantíssimos, notadamente na arte da pesquisa de campo, com Profª. Fabiana Pastich, Rosete Bibiana, Sandra Maia, Edleusa Silva, Salvina Macedo, Maria Rita Feijó, Nilma Oliveira, Maria Madalena e Jairo Jr. e a companheira de trabalho Maria Cristina Tavares. Foram particularmente importantes os ensinamentos da Profª. Drª. Maria Eugênia Farias Almeida Motta, que nos ajudaram a crescer como acadêmico e ser humano.

No transcurso dessa formação, aumentou mais ainda, e para isso constatei que não há limite, a admiração pelo trabalho que desenvolvem junto à Pós-graduação e junto às comunidades da região da pesquisa os Professores Dr. Pedro Lira e Drª. Marília Lima.

Oferecendo estímulo constante e ajudando na organização do dia-a-dia, estiveram sempre Paulo Sergio Nascimento, Juliene Brasileiro e Janaina Paz, como também foi fundamental o trabalho de formatação de toda a tese pela Profª. Drª. Laís Guimarães Vieira.

Cada vez percebemos melhor que o fruto deste trabalho foi criado pela contribuição de todos vocês e fica aqui o registro desta obra conjunta. Pedimos desculpas quando não conseguimos escrever, com a devida propriedade, os conhecimentos que nos repassaram; ainda estamos em processo de aprendizagem!

Essas pessoas fomentaram nossa alma; a elas agradecemos como também o fazemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), que fomentou a pesquisa e a viabilizou.

Devemos agradecer às pessoas que nos fazem felizes. São elas os jardineiros encantados que fazem nossas almas florescerem.

Marcel Proust (*Les plaisirs et les jours*, 1894)

RESUMO

O baixo peso ao nascer está associado ao excesso de peso ao longo da vida, considerado um fator de risco para várias doenças. Nesse sentido os objetivos dessa tese foram: avaliar a associação do baixo-peso ao nascer a parâmetros de adiposidade na adolescência e verificar a influência do peso ao nascer, do *catch-up growth*, do consumo alimentar e da atividade física nos níveis séricos de colesterol, ao final da adolescência. Para isso uma coorte prospectiva foi iniciada em 1993, nos municípios da Zona da Mata Meridional de Pernambuco, incluindo 549 recém-nascidos a termo, distribuídos segundo o peso ao nascer em dois grupos: baixo peso ao nascer (grupo de exposição) e com peso adequado ao nascer (grupo não exposto). A etapa atual do estudo analisou dados de 204 integrantes, sendo 69 adolescentes do grupo de exposição e 135 do controle. A variável explanatória foi peso ao nascer; as de desfecho foram índice de massa corpórea, circunferência abdominal, índice cintura-estatura, índice cintura-quadril, circunferência do pescoço, prega cutânea tricipital, percentual de gordura corporal, peso gordo, concentrações séricas de glicose, lipídeos, insulina e HOMA-IR, e as covariáveis, *catch-up growth*, tempo de aleitamento materno, escore de pobreza, consumo de gordura e de carboidratos e nível de atividade física. Procedeu-se à coleta dos dados sociodemográficos junto às famílias, e às avaliações antropométricas, dos indicadores metabólicos e da composição corporal, obedecidos os requisitos necessários. As variáveis contínuas foram dicotomizadas para análise de contingência. O teste do Qui quadrado foi empregado para averiguar diferenças de distribuição das variáveis, considerando nível de significância igual a 0,05. Calcularam-se também o risco relativo e respectivo intervalo de confiança em nível de 95%. Foi calculada a correlação entre o IMC e o índice cintura-altura, circunferência abdominal e peso gordo. O grupo de exposição apresentou maior risco de *catch-up growth* ($RR=1,94$; IC95% 1,21-3,10), menor tempo de aleitamento materno ($RR=0,87$; IC95% 0,56-1,35) e maior nível de pobreza ($RR=1,49$; IC95% 1,02-2,18), quando comparado ao não exposto, condição que persistiu na adolescência ($RR=1,47$; IC95% 1,01-2,15). Não houve diferença estatística entre os dois grupos de adolescentes em relação à avaliação antropométrica. O IMC apresentou alta correlação com os outros índices antropométricos e peso gordo. Da comparação dos grupos, constatou-se que maior escore de pobreza se comportou como fator de proteção para colesterolemia inadequada ($RR=0,77$, IC95% 0,63-0,95). Aumentos do índice de massa corpórea, do índice cintura-altura e da prega cutânea tricipital foram observados com maior frequência nos adolescentes com colesterol total inadequado. A circunferência abdominal e o percentual de gordura corporal embora mais frequentes na presença de colesterol inadequado, não apresentaram significância estatística. Concluiu-se que embora o grupo de exposição tivesse *catch-up growth* acelerado, fosse amamentado por menos tempo e apresentasse maior escore de pobreza, não diferiu do grupo controle em relação ao excesso de peso e colesterolemia inadequada, o que sugere menor impacto dos fatores atuantes no início e ao longo da vida, apontando para uma adaptação através dos mecanismos de plasticidade orgânica.

Palavras-chave: Recém-nascido. Peso ao Nascer. Obesidade. Fatores de risco.

ABSTRACT

Introduction: Birth with low weight is associated with overweight throughout life, and is considered a risk factor for several diseases. Within this context, the objectives of this thesis were to evaluate the association of low birth weight to adiposity parameters in adolescence and to verify the influence of birth weight, catch-up growth, nutrition consumption and physical activity on serum levels of cholesterol, at the end of adolescence. To attempt these objectives, a prospective cohort was initiated in 1993, in Southern Forest Zone of Pernambuco, including 549 newborns at term, distributed according to birth weight in two groups: low birth weight (exposure group) and adequate birth weight (unexposed group). The current phase analyzed data of 204 members, 69 adolescents from exposure group and 135 of control group. The explanatory variable was birth weight; the outcome were body mass index, waist circumference, waist-to-height ratio, waist-hip ratio, neck circumference, triceps skinfold thickness, body fat percentage, fat weight, serum concentrations of glucose, lipids, insulin and HOMA-IR and the covariates were catch-up growth, breastfeeding duration, score of poverty, consumption of fat and sugar, and physical activity level. We proceeded to demographic data collection with families, and to anthropometric assessments, indicators of metabolic and body composition, observing the necessary requirements. Continuous variables were dichotomized for contingency analysis. Chi-square test was used to assess differences in distribution of variables, considering a significance level equal to 0.05. We also calculated the relative risk and respective confidence interval of 95%, as well as the correlation between body mass index and hip-height index, waist circumference and fat weight. The exposure group had higher risk of catch-up growth ($RR = 1.94$; 95%CI 1.21-3.10), lower breastfeeding ($RR = 0.87$; 95%CI 0.56-1.35) and major poverty ($RR = 1.49$; 95%CI 1.02-2.18), compared to unexposed group, a condition that persisted in adolescence ($RR = 1.47$; 95% CI 1.01-2.15). There was no statistical difference between the two groups of adolescents in relation to anthropometric measurements. The body mass index was highly correlated with anthropometric indices and fat weight. Comparing the groups, we identified that major poverty score behaved as a protective factor for inadequate cholesterol ($RR = 0.77$; 95%CI 0.63-0.95). Increases in body mass index, hip-height index and triceps skinfold were more frequent in adolescents with inadequate total cholesterol. Waist circumference and body fat percentage, although more frequent in the presence of inadequate cholesterol, did not present statistical significance. We concluded that, although the exposure group had accelerated catch-up growth, were breastfed for less time and had highest score of poverty, it did not differ from the unexposed group as to weight excess and inadequate cholesterolemia, which suggests minor impact of factors acting in early life or along it, pointing out for an adaptation throughout the mechanisms of organic plasticity.

Keywords: Infant. Birth Weight. Obesity. Risk Factors.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características sociais, <i>catch-up growth</i> e hábitos de vida segundo o peso ao nascer de adolescentes nascidos a termo - Zona da Mata Meridional de Pernambuco. Brasil - 2012	39
Tabela 2 - Dados antropométricos segundo peso ao nascer de adolescentes entre 17 e 19 anos de idade, nascidos a termo - Zona da Mata Meridional de Pernambuco, Brasil - 2012	40
Tabela 3 - Características sociais, <i>catch-up growth</i> e hábitos de vida segundo a circunferência abdominal dos adolescentes nascidos a termo - Zona da Mata Meridional de Pernambuco. Brasil ó 2012	41
Tabela 4 - Características sociais, <i>catch-up growth</i> e hábitos de vida segundo o IMC de adolescentes nascidos a termo - Zona da Mata Meridional de Pernambuco. Brasil ó 2012	42
Tabela 5 ó Distribuição de variáveis habitacionais, educacionais e ocupacionais segundo grupos mantidos e descontinuados da coorte	92
Tabela 1 - Dados laboratoriais e peso ao nascer de adolescentes nascidos a termo com baixo peso e peso adequado, na Zona da Mata Meridional de Pernambuco. Brasil	58
Tabela 2- Características sociais, <i>catch-up growth</i> e hábitos de vida segundo concentração do colesterol total de adolescentes da Zona da Mata Meridional de Pernambuco. Brasil	59
Tabela 3 - Distribuição de frequência dos dados antropométricos e da bioimpedância elétrica segundo colesterol total de adolescentes, na Zona da Mata Meridional de Pernambuco. Brasil	60

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras de Métodos

Figura 1. Mapa da Zona da Mata Sul de Pernambuco	22
Figura 2. Fluxograma da composição da coorte, segundo as avaliações ó 1993 ó 2012	24
Figura 3 ó Variáveis do estudo	25
Figura 4. Imagens da destruição na cidade de Palmares 2010	26

Figura de Resultados

Figura 1: Correlação entre IMC e o índice cintura-altura, circunferência abdominal e peso gordo em adolescentes nascidos a termo, com baixo peso e peso adequado, na Zona da Mata Meridional de Pernambuco. Brasil. 2012	43
--	----

Figuras da Revisão da Literatura

Figura 1 ó Fluxograma de seleção de artigos para integrar a revisão	116
Figura 2 - Hipótese do fenótipo poupadour e da resposta adaptativa preditiva	118

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BP ó Baixo peso

BPN - Baixo peso ao nascer

CAAE ó Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

CAPES ó Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CCS ó Centro de Ciências da Saúde

CDC ó *Center for Disease Control and Prevention*

CEP ó Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos

DNA ó ácido desoxirribonucléico

DOHaD - Origem Desenvolvimentista da Saúde e da Doença

GH - Hormônio do crescimento

HDL ó *High density lipoproteins* (lipoproteínas de alta densidade)

HMGCoA ó hidroximetilglutaril-coenzima A

HOMA-IR ó *Homeostatic model assessment for insulin resistance* (avaliação do modelo homeostático para resistência insulínica)

IDH ó Índice de Desenvolvimento Humano

IGF-1 ó Fator de crescimento insulina-like 1

IMC - Índice de massa corpórea

kg ó quilograma

LDL ó *Low density lipoproteins* (lipoproteínas de baixa densidade)

LILACS - Literatura científica e técnica da América Latina e Caribe

OMS ó Organização Mundial de Saúde

PIB - Produto Interno Bruto

RCIU - Restrição do crescimento intrauterino

RNA ó Ácido ribonucléico

RR ó Risco relativo

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

UFPE ó Universidade Federal de Pernambuco

UK - *United Kingdom* (Reino Unido)

USA ó Estados Unidos da América

VLDL ó *Very low density lipoproteins* (lipoproteínas de muito baixa densidade)

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	17
2	REVISÃO DA LITERATURA	21
3	MÉTODOS	22
3.1	ÁREA DE ESTUDO	22
3.2	DELINAMENTO DO ESTUDO	23
3.3	SUJEITOS DA PESQUISA	23
3.4	VARIÁVEIS DO ESTUDO	25
3.5	OPERACIONALIZAÇÃO DA FASE ATUAL DO ESTUDO	26
3.5.1	<i>Avaliação antropométrica</i>	27
3.5.2	<i>Avaliação da composição corporal</i>	28
3.5.3	<i>Avaliação dos indicadores metabólicos</i>	29
3.5.4	<i>Avaliação das covariáveis</i>	29
3.6	PROCESSAMENTO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
3.7	ASPECTOS ÉTICOS	31
3.8	LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS	32
4	RESULTADOS	34
4.1	BAIXO-PESO AO NASCER INFLUENCIA A OCORRÊNCIA DE SOBREPESO/OBESIDADE AO FINAL DA ADOLESCÊNCIA?	34
4.1.1	<i>Introdução</i>	34
4.1.2	<i>Método</i>	35
4.1.3	<i>Resultados</i>	38
4.1.4	<i>Discussão</i>	43
4.1.5	<i>Referências</i>	48
4.2	COLESTEROLEMIA ENTRE ADOLESCENTES DE BAIXO PESO E PESO ADEQUADO AO NASCER: UM ESTUDO DE COORTE	53
4.2.1	<i>Introdução</i>	53
4.2.2	<i>Métodos</i>	54
4.2.3	<i>Resultados</i>	57
4.2.4	<i>Discussão</i>	60
4.2.5	<i>Referências</i>	64
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	68
	REFERÊNCIAS	71
	APÊNDICES	83
	Apêndice A - Questionário sobre o domicílio ó caracterização socioeconômica	83

Apêndice B ó Recordatório alimentar	87
Apêndice C ó Questionário de atividades físicas	89
Apêndice D ó Análise das perdas amostrais na terceira fase da coorte	91
Apêndice E ó Artigo de revisão da literatura - Baixo peso ao nascer e obesidade ó associação causal ou casual?	94
Introdução	99
Método	100
Resultados	100
<i>Primeiras evidências e a hipótese do fenótipo poupador</i>	100
<i>A explicação epigenética, o fenótipo poupador e as doenças cardiometaabólicas</i>	105
Referências	110
ANEXOS	120
Anexo A ó Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos	120

1 APRESENTAÇÃO

Um dos principais problemas de saúde no momento atual é o excesso de adiposidade observado em parte da população dos mais diversos países. A obesidade compromete a qualidade de vida devido à associação com comorbidades e acomete de forma crescente todas as faixas etárias, resistindo às inúmeras ações implementadas para combatê-la. Está intimamente ligada a gênese das doenças cardiovasculares, que foram responsáveis por 35% das mortes no mundo, em 2011, e se estima que será a principal causa de óbito e invalidez em 2020 (JAMISON *et al.*, 2006; OECD, 2011). No Brasil, as doenças cardiovasculares causam mais de 30% dos óbitos e é a principal causa de morte entre adultos (GOULART, 2011).

Especula-se que os fatores que desencadeiam os distúrbios ligados ao metabolismo da gordura têm suas origens antes mesmo da concepção; desenvolvem-se durante a vida intrauterina; manifestam-se desde o início da vida pós-natal, tendo na resistência periférica à insulina uma de suas causas e no acúmulo de tecido adiposo, a principal expressão do processo (WANG *et al.*, 2013).

Pesquisadores têm chamado à atenção para a complexidade da interação do feto com o ambiente intrauterino. A presença de fatores maternos, placentários e/ou fetais que levem a prejuízos no aporte de nutrientes para o feto causaria várias alterações que se expressariam pelo peso ao nascer abaixo do esperado para a idade gestacional (FIGUERAS; GARDOSI, 2011). O baixo peso ao nascer (BPN) pode ser o resultado de uma restrição do crescimento intrauterino (RCIU) ou de uma interrupção da gravidez antes do termo (levando ao parto prematuro) ou ainda das duas situações conjuntas, determinando consequências inerentes a cada um dos problemas (KRAMER, 1987).

Na década de 1960, pesquisadores pernambucanos - sob a liderança do professor Nelson Chaves - divulgaram vários trabalhos que tiveram como objetivo analisar o impacto do ambiente e das condições socioeconômicas sobre o estado nutricional do indivíduo. Após anos de observações, descreveram o processo que levava ao nanismo nutricional e o impacto intergeracional da desnutrição crônica, então uma doença de alta prevalência na Zona da Mata Meridional pernambucana, ao observarem que mães, que tinham sofrido desnutrição crônica na infância, geravam filhos que apresentavam baixo-peso ao nascer (VASCONCELOS, 2001).

A partir da década de 1970, estudos epidemiológicos evidenciaram a associação

da restrição do crescimento intrauterino com doenças não transmissíveis, presentes em adultos, notadamente quando ocorria uma fase compensatória de crescimento após o nascimento, dito *catch-up growth* (BARKER, 1991; ONG *et al.*, 2000). Situações vividas durante a infância, adolescência e idade adulta ó alimentação inadequada e sedentarismo, entre outras ó contribuiriam para o agravamento do problema. Na busca de melhor entender a complexidade dos fatores envolvidos, inúmeras pesquisas têm sido realizadas e várias hipóteses levantadas. Nos últimos anos, o conhecimento gerado nesta área tem sido congregado sob a denominação origem desenvolvimentista da saúde e da doença, expressa pela sigla *DOHaD* (SILVEIRA *et al.*, 2007).

Desde 1992, docentes do Departamento Materno Infantil, do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco e da *London School of Hygiene and Tropical Medicine* iniciaram uma linha de pesquisa em crescimento e desenvolvimento infantil, realizando pesquisas na Zona da Mata Meridional de Pernambuco, com apoio financeiro da *Wellcome Trust (United Kingdom)*. O foco principal na pesquisa foi estudar o baixo peso em recém-nascidos a termo, como fator de risco biológico para o déficit do crescimento e do desenvolvimento. Iniciou-se um estudo de coorte, recrutando-se dois grupos de recém-nascidos - um com baixo peso e o outro com peso adequado nos municípios de Palmares, Água Preta, Joaquim Nabuco, Catende e Ribeirão. Eles foram acompanhados a curtos intervalos até os 12 meses de vida e aos 24 meses.

Entre 2001 e 2002, as crianças foram reavaliadas e medidas antropométricas e coleta de exames foram realizadas com o apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). No período de maio a dezembro de 2012, já na adolescência, os participantes da coorte foram recrutados para tomada de novas medidas antropométricas, avaliação dos hábitos alimentares e atividade física, determinação da constituição corporal por bioimpedância elétrica e coleta de material para dosagens bioquímicas séricas.

Ao ser admitido no Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, surgiu a oportunidade de fazer parte da equipe que acompanha e analisa dados dessa coorte e isso motivou a realização desta pesquisa que embasa empiricamente a nossa tese, cuja estruturação está descrita a seguir.

O primeiro capítulo se constitui em uma revisão da literatura realizada a partir de artigos identificados nos bancos eletrônicos MEDLINE, LILACS, SciELO, com o objetivo de construir a base teórica e empírica desse trabalho. Assim, foi pesquisado

sobre o crescimento fetal, o retardo de crescimento intrauterino, o estado nutricional ao nascimento e os distintos perfis de crianças e adolescentes nascidos com baixo peso, uma vez que este grupo é composto tanto por crianças nascidas prematuramente como por crianças nascidas a termo. Buscou-se também identificar os principais fatores determinantes do estado nutricional na adolescência, como também da distribuição da gordura corporal e suas implicações sobre o surgimento das doenças relacionadas à dislipidemia durante a vida. Foi elaborado um modelo conceitual simplificado das interações existentes entre os mesmos.

O segundo capítulo está composto pela descrição dos métodos empregados na avaliação atual, ao final da adolescência, da coorte que vem sendo desenvolvida desde 1992.

O terceiro capítulo é dedicado à apresentação dos resultados da pesquisa, os quais compuseram dois artigos originais. A revisão da literatura deu origem a algumas reflexões sobre o papel do baixo peso ao nascer no perfil de desenvolvimento orgânico e funcional dos indivíduos levando às perguntas condutoras a partir das quais foram elaborados os artigos:

Crianças nascidas com baixo peso apresentam na adolescência uma constituição física, principalmente no tocante à distribuição de gordura corporal, diferente em relação aos que nascem com peso adequado, independente de condições socioeconômicas, padrão alimentar e atividade física?

Com o intuito de responder a esta indagação, delineou-se o objetivo principal de descrever as medidas antropométricas e construir os índices, a partir destas medidas, para traçar o perfil antropométrico comparando os grupos de baixo peso e de peso adequado ao nascer, procurando expressar os graus de excesso de peso nos dois grupos. Os resultados são apresentados no artigo original, intitulado *Baixo peso ao nascer influencia a ocorrência de sobrepeso/obesidade na adolescência?* - a ser submetido à publicação.

Uma segunda pergunta condutora - os adolescentes que nasceram com baixo peso apresentam níveis de colesterol sérico diferente dos que nasceram com peso adequado? - foi a motivação para definir o objetivo de investigar a associação entre o peso ao nascer e níveis séricos de colesterol e suas frações aos dezoito anos de idade, controlando pelas condições socioeconômicas, nível de atividade física, consumo de carboidratos e de gordura e existência de morbidades. O segundo artigo, intitulado

Colesterolemia entre adolescentes de baixo peso e peso adequado ao nascer: um estudo de coorte, a ser submetido à publicação, contém os resultados.

No quarto capítulo, estão expressas as conclusões da tese e as recomendações delas advindas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Baixo peso ao nascer e obesidade é associação causal ou casual?

Artigo aceito para publicação na Revista Paulista de Pediatria, compondo o Apêndice E

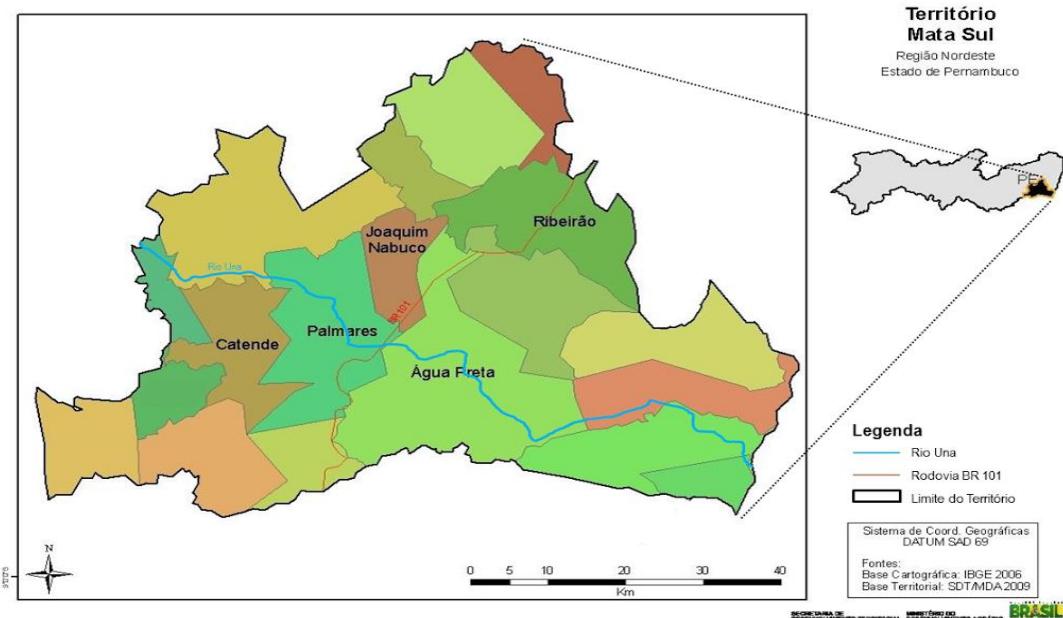
3 MÉTODOS

Nesse item é apresentado o detalhamento dos métodos empregados na pesquisa cujos resultados compõem dois artigos originais desta tese.

3.1 ÁREA DE ESTUDO

Este estudo foi desenvolvido nos municípios de Água Preta, Catende, Joaquim Nabuco, Ribeirão e Palmares. Estes estão situados na Zona da Mata Meridional do estado de Pernambuco, a uma distância média de 130 km do Recife, capital do Estado, e apresentam muitas semelhanças nos aspectos geográficos, socioeconômicos, demográficos e de condições de saúde (GEHBEN, 2012).

Figura 1. Mapa da Zona da Mata Sul de Pernambuco



Fonte: Adaptado de Gehben (2012)

A atividade econômica básica na região é representada pela agricultura, preponderando a produção e o processamento da cana de açúcar. Esta atividade produtiva possui como característica intrínseca a sazonalidade contribuindo assim, nos períodos de entressafra, para grande parte do desemprego, devido à baixa oferta de outras formas de ocupação (BRASIL, 2010).

3.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de uma coorte concorrente, prospectiva, iniciada em 1993, quando foram recrutados em maternidades municipais dois grupos de recém-nascidos a termo ó um que apresentava baixo-peso ao nascer e o outro grupo, formado por recém-nascidos com peso adequado ó reavaliados entre 17 e 19 anos de idade.

3.3 SUJEITOS DA PESQUISA

Nos anos de 1993 e 1994, teve início o recrutamento da coorte por docentes do Departamento Materno Infantil, do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco e da *London School of Hygiene and Tropical Medicine*, com apoio financeiro da *Wellcome Trust (United Kingdom ó UK)*, com o objetivo de estudar o baixo peso em recém-nascidos a termo como fator de risco biológico para alterações no padrão de crescimento e de desenvolvimento.

Nessa primeira etapa, 549 crianças, cujas famílias apresentavam renda mensal de até três salários mínimos, o que equivalia cerca de 70 dólares, tiveram suas medidas antropométricas avaliadas ao nascer e decorridos um, dois, quatro e seis meses, assim como com um e dois anos de idade. Os procedimentos adotados nessa fase da pesquisa estão descritos de forma pormenorizada em Morris *et al.* (1999).

Os recém-nascidos foram divididos em dois grupos. O **grupo exposto** (também denominado grupo de baixo peso) foi constituído por recém-nascidos com baixo peso ao nascer, ou seja, entre 1.800 g a 2.499 g, e o **grupo não exposto** (ou grupo de peso adequado) foi composto por recém-nascidos com peso ao nascer entre 3.000 g e 3.499 g, todos nascidos a termo. O recém-nascido do **grupo não exposto** era selecionado, ao nascer, logo após um bebê com baixo peso do **grupo exposto** sendo ainda do mesmo sexo.

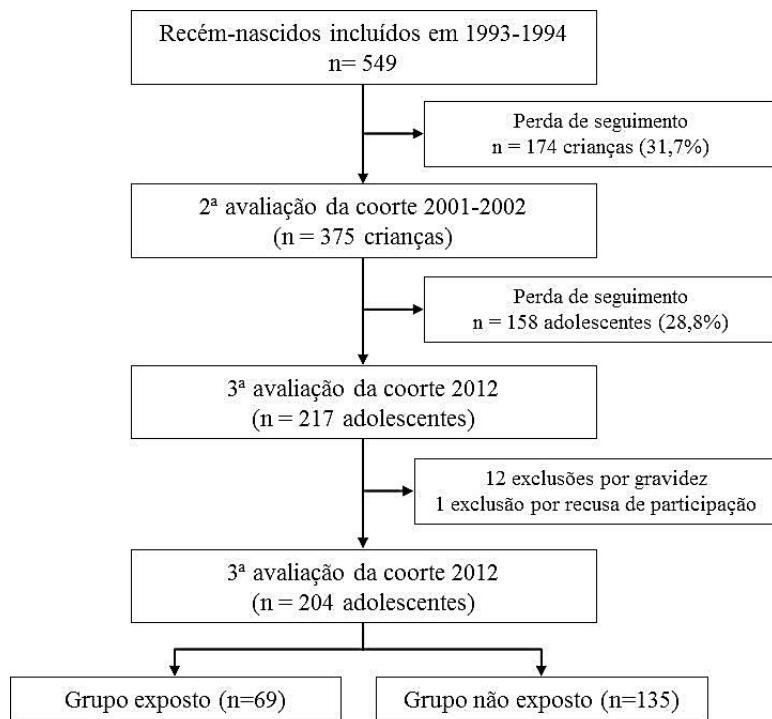
Os critérios de exclusão dos recém-nascidos foram: gemelaridade, prematuridade (gestação <37 semanas), presença de infecções congênitas, síndromes genéticas e malformações congênitas, assim como necessidade de tratamento intensivo no período neonatal imediato.

Uma segunda avaliação foi realizada entre 2001 e 2002, para aferição de medidas antropométricas e coleta de exames de 375 crianças, das 549 que integraram a primeira etapa, correspondendo a 31,7% de perdas.

A etapa atual da pesquisa, realizada no período de maio a dezembro de 2012, incluiu 204 integrantes da coorte, sendo 69 do **grupo exposto** e 135 do **grupo não exposto**, recrutados aos 18 anos, para novas medidas antropométricas, resposta a questionário recordatório sobre hábitos alimentares e atividade física, determinação da constituição corporal por bioimpedância elétrica e coleta de sangue para dosagens bioquímicas séricas.

Houve perda de seguimento de 158 adolescentes, por não terem sido localizadas suas famílias em decorrência de enchentes nos locais de pesquisa, às quais se somaram um por recusa em participar e 12, excluídos por gravidez (Figura 2).

Figura 2. Fluxograma da composição da coorte, segundo as avaliações de 1993 a 2012



As perdas foram analisadas não havendo diferença estatística em relação às variáveis utilizadas para caracterização da amostra no início do estudo entre o grupo das perdas e o grupo remanescente, mantendo-se inclusive a mesma proporção entre o **grupo exposto** e o **grupo não exposto** (Apêndice D).

3.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis foram classificadas em: a) explanatória ou variável independente; b) variáveis de desfecho, e c) covariáveis, cuja composição está detalhada na Figura 3.

Figura 3. Variáveis do estudo

Variáveis	Variáveis	Categorização	
Medidas antropométricas	Peso ao nascer	Baixo peso (1.800 g a 2.499 g) Peso adequado (3.000 g a 3.500 g)	
	Índice de massa corpórea	Adequado 20 kg/m ² - 25 kg/m ² Alto > 25 kg/m ² (WHO, 1995)	
	Circunferência abdominal	Adequada - sexo masculino m90 cm e feminino m80 cm Alta: maior que esses valores (JOLLIFFE; JANSSEN, 2007)	
	Índice cintura-altura	Adequado Ö0,5 Alto: > 0,5 (ASHWELL <i>et al.</i> , 2011)	
	Índice cintura-quadril	Adequado Ö0,5 Alto > 0,5 (PISCHON <i>et al.</i> , 2008)	
	Circunferência do pescoço	Adequada: sexo masculino Ö39 cm, sexo feminino Ö34,6 cm Alta: maior que esses valores (NAFIU <i>et al.</i> , 2010)	
Composição corporal	Prega cutânea tricipital	Adequada: sexo masculino Ö20 mm, sexo feminino Ö31 mm Alta: maior que esses valores (WHO, 1995)	
	Percentual de gordura corporal	Adequado: menor que esses valores (OGDEN <i>et al.</i> , 2011) Alto: sexo masculino > 15% sexo feminino > 24%	
	Peso gordo	Adequado: Ö 15% sexo masculino 23% sexo feminino Alto: > 15% sexo masculino > 23% sexo feminino	
Indicadores metabólicos	Glicemia em jejum*	Inadequada ×100 mg/dL	Desejável < 100 mg/dL
	Insulinemia	Inadequada < 1,9 ou > 23	Adequada (1,9 a 23)
	HOMA-IR	Inadequado > 3,16	Adequado Ö3,16
	Colesterol total e frações *	Colesterol total: Inadequado >150mg/dL Desejável Ö150mg/dL Colesterol HDL: Inadequado Ö45mg/dL Desejável >45mg/dL Colesterol LDL: Inadequado >100mg/dL Desejável Ö100mg/dL	
	Triglicerídeos	Inadequado > 100 mg/dL	Desejável Ö100 mg/dL
	Catch-up growth	Acelerado × 0,67 DP Normal <0,67 DP (ONG <i>et al.</i> , 2000)	
Consumo alimentar	Aleitamento materno	Risco Ö40 dias de vida Proteção > 40 dias de vida (GONÇALVES <i>et al.</i> , 2014)	
	Escore de pobreza	Muito pobre mpercentil 0,66 Pobre > percentil 0,66 (ALVAREZ; WURGAFT; SALAZAR, 1982)	
	Consumo de gordura e carboidratos	Consumo semanal: sim ou não Excessivo: consumo semanal maior que a média da frequência de consumo dos sujeitos da pesquisa Adequado: consumo semanal menor ou igual à média da frequência de consumo dos sujeitos da pesquisa	
Atividade física	Nível de atividade física	Ativo (incluído muito ativos e ativos) Sedentário (incluindo irregularmente ativos e sedentários)	

Legenda: *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento e acompanhamento do *diabetes mellitus*. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007).

3.5 OPERACIONALIZAÇÃO DA FASE ATUAL DO ESTUDO

Para coleta dos dados atuais foi necessário o comparecimento do pesquisador na área do estudo. No projeto de pesquisa inicial, havia previsão de reavaliação das crianças ao final da adolescência, que correspondia aos anos de 2010 e 2011, época em que ocorreram enchentes nos municípios locais de pesquisa, exigindo novo cronograma para coleta dos dados (Figura 4).

Figura 4. Imagens da destruição na cidade de Palmares 2010



Ao iniciar a busca ativa dos adolescentes, identificou-se que as enchentes haviam promovido grande destruição nos Municípios, fazendo com que muitas famílias fossem forçadas a mudar o local de residência por perda total do imóvel de moradia. Estes acontecimentos dificultaram o recrutamento dos participantes da coorte que só pode prosseguir entre maio e dezembro de 2012.

Cinco moradoras nos municípios pesquisados, que já haviam participado das etapas anteriores da coorte, foram capacitadas para a nova fase, devido à necessidade de efetuarem busca ativa a partir do nome das mães e dos adolescentes cadastrados para redução das perdas na coorte. A coordenação do trabalho de coleta de dados foi instalada em uma moradia no centro da cidade de Palmares, onde eram realizadas reuniões semanais para confirmação dos novos endereços dos adolescentes, programação do cronograma operacional, revisão dos questionários e discussão de dúvidas, possibilitando uniformização das atividades.

O cronograma operacional contemplava o agendamento da coleta de dados sociodemográficos junto às famílias e do transporte dos adolescentes para o local de

coleta das medidas antropométricas, dos indicadores metabólicos e da composição corporal.

Após a coleta das informações sociodemográficas na residência dos adolescentes pelas entrevistadoras, era agendado dia e hora para que o transporte levasse grupos de 10 adolescentes para o hospital localizado na cidade de Palmares, onde se procediam às aferições das variáveis. Nessa ocasião, as entrevistadoras orientavam os adolescentes quanto à necessidade do jejum de 12 horas e uso de roupas leves.

No hospital, três consultórios foram destinados para a realização dos procedimentos técnicos, nessa ordem: coleta de material biológico destinado à determinação dos indicadores metabólicos; avaliação da gordura corporal por bioimpedância, seguida da avaliação das medidas antropométricas. Todas as medidas antropométricas e as bioimpedâncias foram realizadas por um médico e uma nutricionista devidamente treinados, para padronizar as aferições e reduzir os erros sistemáticos intra e interavaliadores.

3.5.1 Avaliação antropométrica

Para a medição do peso, utilizou-se balança digital da marca Filizola®, previamente calibrada, com capacidade para até 150 kg e precisão de 0,1 kg. Uma aferição foi realizada com o adolescente, usando roupas leves, mantido em posição ortostática, ereto, descalço, com o olhar para o horizonte e membros superiores pendentes ao longo do corpo.

A estatura foi aferida com estadiômetro de escala móvel (*Leicester Height Measure*® ó *Child Growth Foundation*), com precisão de 0,1 cm. Foram realizadas duas aferições com o adolescente usando roupas leves, mantido em posição ortostática, ereto, descalço, com o olhar para o horizonte e membros superiores pendentes ao longo do corpo. Foi considerada a menor medida para diferenças de até 1,0 cm entre as aferições. Nas diferenças maiores que 1,0 cm, as aferições foram repetidas.

O IMC foi determinado pela fórmula de Quetelet, dividindo o peso corporal, aferido em quilogramas, pelo quadrado da estatura, aferida em metros, admitindo-se a categorização constante no Quadro 1.

As circunferências de quadril, de pescoço e abdominal foram medidas com fita métrica não distensível (*Lasso-Child Growth Foundation*®), com 200 cm de

comprimento e precisão de 0,1 cm. A medida da circunferência do quadril foi realizada sobre uma linha horizontal imaginária que passa na maior circunferência da região glútea (PISCHON *et al.*, 2008). A circunferência do pescoço foi medida tomando como pontos de referência, posteriormente, o ponto médio da coluna cervical, e, na porção anterior do pescoço, o ponto imediatamente abaixo da proeminência laringea (NAFIU *et al.*, 2010).

A circunferência abdominal foi medida sobre uma linha horizontal imaginária que passa na distância média entre a última costela e a crista ilíaca. O método de aferição e os pontos de corte para caracterizar obesidade foram baseados na recomendação da Federação Internacional para Diabetes (JOLLIFFE; JANSSEN, 2007). Essa variável foi empregada para o cálculo dos índices cintura-quadril (circunferência da cintura, expressa em centímetros, dividida pela circunferência do quadril, em centímetros) e cintura-estatura (circunferência da cintura, expressa em centímetros, dividida pela estatura expressa em centímetros), cujos pontos de corte estão expressos no Quadro 1.

Para a medida da prega cutânea tricipital, foi utilizado um plicômetro (CESCORF Científico®), com suporte à pressão de 10g/mm² e sensibilidade de 0,1 mm. Para sua obtenção, solicitou-se ao adolescente que mantivesse o braço direito flexionado sobre o tórax para que se efetuasse a marcação do ponto médio entre o acrônio e olécrano. Em seguida, o adolescente estendeu o braço ao longo do corpo, com a palma da mão voltada para a coxa, para que fosse promovido o pinçamento da pele e do panículo adiposo, mantendo o ponto marcado entre as pinças do plicômetro. A medida foi realizada em duplicata. Caso diferissem em mais de 1 mm, foi realizada uma terceira aferição e se consideraram os dois valores mais próximos, com os quais foi calculada a média, considerada resultado final.

Todos os equipamentos foram inicialmente calibrados, quando necessário, por técnico especializado, e conferidas as calibrações durante o período de uso.

3.5.2 Avaliação da composição corporal

O percentual de gordura corporal foi calculado pela razão entre peso gordo e peso corporal, expressa em percentual. O peso gordo foi calculado pela subtração entre o peso corporal e a massa magra, determinada por bioimpedância elétrica em analisador de composição corporal (Maltron tetrapolar®, modelo BF-906) dotado de eletrodos

adesivos. Após certificar-se que o adolescente havia mantido jejum de 12 horas, foi-lhe solicitado que esvaziasse o conteúdo da bexiga e se deitasse em decúbito dorsal, mantendo os membros estendidos. Foram afixados um eletrodo adesivo na face anterior do punho direito e um em face dorsal do pé homolateral, sendo ambos conectados ao analisador por cabos. A interpretação do percentual de gordura corporal baseou-se na revisão de Faria *et al.* (2013), tendo como referencial os valores apresentados por Ogden *et al.* (2011), segundo faixa etária.

3.5.3 Avaliação dos indicadores metabólicos

Para determinação dos parâmetros bioquímicos de glicemia em jejum, insulina, triglicerídeos, colesterol total, HDL e LDL, os adolescentes foram mantidos em jejum de 12 horas, durante o período da noite. Pela manhã do dia subsequente, após antisepsia na dobra do antebraço, foram coletados aproximadamente 8 mL de sangue, obtidos por punção venosa empregando tubos de coleta por sistema a vácuo (Vacuntainer®), obedecendo aos critérios técnicos para cada tipo de dosagem. Procedeu-se à centrifugação do material, no local de coleta, para separação do soro ou plasma, assegurando melhor qualidade técnica das determinações. O material foi mantido sob refrigeração, para ser transportado ao laboratório, no mesmo dia, para realização da fase analítica.

Os métodos para as determinações bioquímicas foram: glicose-oxidase para glicose; quimiluminescência para insulina, colesterol-esterase para colesterol total, HDL e LDL, após separação por polietilenoglicol 6000 e enzimática colorimétrica de ponto final para triglicerídeos. No ato da entrega dos resultados a cada adolescente, foram-lhe oferecidos orientação e encaminhamento, quando necessário.

3.5.4 Avaliação das covariáveis

A recuperação acelerada do crescimento ou crescimento acelerado em relação ao peso (*catch-up growth*) foi obtida a partir do banco de dados da coorte, gerados na primeira fase da pesquisa, realizada entre 1993 e 1994. Para sua definição, considerou-se a diferença de peso aos seis meses em relação ao peso ao nascer, convertidas em

escore z. Esse parâmetro igual ou maior que 0,67 corresponde à ascensão de um canal na curva de peso corporal em percentis (ONG *et al.*, 2000).

O tempo de aleitamento materno foi obtido a partir do banco de dados da coorte. Considerou-se o tempo de aleitamento por mais de 40 dias, como fator de proteção contra agravos à saúde na infância, quando o leite materno predominou, como fonte nutricional, sobre complementos alimentares compatíveis com a idade do lactente. Quando foi relatado desmame completo do lactente em período menor que 40 dias de vida, o tempo de aleitamento foi considerado fator de risco para tais agravos. O limite de 40 dias foi adotado, na primeira fase da pesquisa, ao identificar que, nessa população, o aleitamento materno era precocemente substituído por aleitamento misto.

Para avaliação da situação socioeconômica, foi utilizado o escore de pobreza, proposto por Alvarez, Wurgaft e Salazar (1982), que consiste no somatório de pontuações atribuídas às variáveis: número de pessoas que comem e dormem na casa; abandono da família pelo pai; escolaridade e ocupação dos pais; regime de ocupação do domicílio; tipo de casa; proporção entre número de cômodos e pessoas que dormem na casa; abastecimento de água; deposição de excretas; coleta de lixo; energia elétrica; cozinha independente e posse de eletrodomésticos. Essas informações foram obtidas junto aos adolescentes e seus familiares e registradas em formulário específico (Anexo A).

Para a determinação do consumo de gordura e de carboidratos, procedeu-se a inquérito alimentar para caracterização da frequência diária, semanal, mensal e anual do consumo de alimentos-padrão para a região, as quais foram registradas em protocolo próprio (Anexo B). As frequências de consumo de alimentos ricos em lipídeos ou em carboidratos foram convertidas em equivalente semanal.

No grupo dos alimentos com maior teor de gordura, foram incluídos: produtos lácteos integrais (iogurte, queijos); gorduras de origem animal (maionese, manteiga); gorduras de origem vegetal (margarinas); alimentos fritos (batata, pastéis, salgadinhos, quibe, pastel, chips); carnes (ave, bovina e suína); produtos derivados (embutidos, salsicha, hambúrguer, preparações à base de carnes); e ovos.

Do grupo dos alimentos com predomínio de carboidratos, fizeram parte: cereais e derivados (arroz, pães, biscoitos salgados, farinhas), sorvete, picolé, açúcar, balas, chocolate em pó ou Nescau, chocolate em barra ou bombom, pudim ou doces, refrigerante normal, refrigerante light, sucos artificiais, cerveja, vinho, outras bebidas alcoólicas.

Para determinação do nível de atividade física foi utilizado um questionário adaptado do *International Physical Activity Questionnaire* (SILVA *et al.*, 2007).

3.6 PROCESSAMENTO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

A base de dados foi construída por meio de dupla entrada pelo do software Epi-Info 6.04 (CDC, Atlanta, USA). As análises estatísticas foram realizadas com o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS[®]), versão 20. As variáveis de interesse foram peso ao nascer, circunferência abdominal e concentração sérica de colesterol total.

As variáveis foram analisadas como contínuas e dicotomizadas para análise de contingência. Utilizou-se o histograma para verificar a simetria destas variáveis visando definir o teste estatístico a ser utilizado. O teste do Qui quadrado ou o teste exato de Fisher foi empregado para averiguar diferenças de distribuição das variáveis categóricas. Para a análise de diferenças de médias, foram utilizados o teste t de *Student* e a análise de variância (ANOVA). Para todos os testes considerou-se nível de significância igual a 0,05. Calcularam-se também o risco relativo, seu respectivo intervalo de confiança em nível de 95% (RENCHER, 2005), bem como a correlação linear entre variáveis antropométricas e peso gordo com o índice de massa corpórea.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, protocolo CEP/CCS/UFPE nº 336/08 em 14 de dezembro de 2009. Os aspectos éticos contidos na Declaração de Helsinki e na Resolução nº. 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde foram respeitados. Os pais ou responsáveis assinaram um termo de consentimento informado, autorizando a participação do adolescente na pesquisa. Nos casos de o adolescente ser responsável por si, o mesmo assinava o referido termo.

Esta pesquisa, na fase inicial, foi financiada pelo *Wellcome Trust (United Kingdom)* (processo nº 036605/Z/92), assim como houve suporte financeiro da

Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, Brasil). Esta tese contou com financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) por meio do Edital Universal MCT/CNPq ó processo nº 472706/2009-8.

3.8 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS

Dentre as limitações do presente estudo, estiveram as dificuldades de localização dos adolescentes após as enchentes, do que decorreu perda de informação de 218 adolescentes, correspondendo a um percentual de 39,7% das 549 crianças que integraram a primeira fase desta coorte.

Na primeira fase da pesquisa, houve perda de informação relativa ao *catch-up growth* e ao tempo de aleitamento materno, conforme se constatou no banco de dados secundários. Na variável relativa ao *catch-up growth*, esse percentual igualou-se a 25,0% dos 204 adolescentes, dos quais 22,2% pertenciam ao grupo controle e 30,4% ao grupo exposto, enquanto que, na variável relativa ao tempo de aleitamento materno, houve perda de informação de 13,2% da amostra, correspondendo a 27 dos 204 adolescentes incluídos, dos quais 19,3% pertenciam ao grupo controle e 1,4%, ao grupo exposto.

O desenvolvimento da saúde tem sido ultimamente entendido como um processo dinâmico que se inicia antes da concepção e continua ao longo do ciclo da vida, sofrendo interferências dos aspectos genéticos, ambientais, nutricionais, sociais e psíquico-emocionais. Ao tempo em que é fundamental delimitar uma população que represente amostra suficiente para permitir a expressão de fatores de risco presentes, torna-se então um desafio construir um modelo e identificar variáveis capazes de captar os inúmeros fatores envolvidos.

Processos, como tempo de aleitamento materno e introdução complementar de alimentos, características da atividade física, e hábitos alimentares específicos, como ingestão de gorduras e açúcares, assim como estresses emocionais e orgânicos sofrem ação do tempo e apresentam dificuldades peculiares para uma afirmação concreta.

Assim, os estudos de coorte que permitem o acompanhamento em longo prazo, possibilitam a identificação mais ampla de fatores de risco significantes, no entanto,

caracterizam-se pela perda dos participantes ao longo do tempo, pelo alto custo financeiro e pela necessidade de recursos humanos treinados para sua realização. Ainda são marcados pelo progresso no conhecimento científico, que traz mudanças e determina novos rumos no acompanhamento da população, porém, pela impossibilidade de mudanças no desenho inicial do estudo, podem impor grandes dificuldades na interpretação dos resultados.

Um segundo aspecto a considerar nessa interpretação é a relação entre baixo peso ao nascer e restrição de crescimento intrauterino. Mesmo incluindo apenas recém-nascidos com mais de 37 semanas gestacionais, avaliadas pelo impreciso diagnóstico clínico do método de Capurro, é possível que os neonatos com peso ao nascer menor que 2500g, nessa coorte, não tenham indubitavelmente sofrido deficiência nutricional intrauterina, pois a ação de fatores constitucionais pode contribuir para menor peso ao nascer. O diagnóstico de certeza de restrição do crescimento intrauterino envolve o acompanhamento da relação entre peso fetal e idade gestacional, ao longo da gestação.

Acrescente-se que os estudos epidemiológicos têm revelado dificuldade na abordagem dos modelos causais capazes de contemplar a complexidade dos fenômenos envolvidos e suas inúmeras interações, dificultando sobremaneira a definição de variáveis e, consequentemente, a utilização de ferramentas bioestatísticas.

4 RESULTADOS

4.1 BAIXO-PESO AO NASCER INFLUENCIA A OCORRÊNCIA DE SOBREPESO/OBESIDADE AO FINAL DA ADOLESCÊNCIA?

Este item constitui o primeiro artigo desta tese a ser publicado, no intuito de constatar a associação entre o baixo-peso ao nascer e parâmetros de adiposidade, ao final da adolescência.

4.1.1 Introdução

A obesidade é um importante problema de saúde¹, ocorre em todas as faixas etárias e está associada a várias co-morbididades tais como hipertensão, diabetes tipo 2, dislipidemia, doenças cardiovasculares, resistência insulínica aumentada e alguns tipos de câncer². Pesquisas realizadas no final do século XX, buscando a origem para as doenças cardiovasculares dos adultos, apontaram a obesidade como importante fator de risco e incitaram a formulação de um conjunto de hipóteses que associam eventos ocorridos na vida intrauterina e primeiros meses pós-natais à gênese do processo³.

Surgiu assim um novo marco conceitual, a origem desenvolvimentista da saúde e da doença⁴. A ocorrência de agravos durante o desenvolvimento intrauterino, como a restrição no crescimento (RCIU), levaria a modificações estruturais e metabólicas no feto, alterando a *programação fetal*⁵. No entanto, ao longo da vida, vários fatores poderiam atuar minimizando ou ampliando o efeito desses eventos precoces levando a uma ampla variação fenotípica⁵. Exposição a poluentes ambientais e ocupacionais, dietas, comportamentos e experiências psíquicas, dentre vários outros fatores, reunidos no conceito de exposoma⁵ atuariam em períodos vulneráveis ó janelas de oportunidade ó possivelmente por meio de mecanismos epigenéticos. A plasticidade do desenvolvimento contribuiria para a auto-organização dos sistemas orgânicos quebrando, portanto, o caráter determinista sugerido pela teoria da canalização do desenvolvimento de Waddington⁶.

A nutrição proporcionada à gestante tem papel direto nos processos metabólicos do feto, particularmente na atividade da leptina, determinando a deposição e programação para o tecido adiposo branco e marrom⁷. A restrição da nutrição intrauterina, particularmente no final da gravidez, irá dificultar o acúmulo natural de gordura e levará a um recém-nascido (RN) de baixo peso ao nascer. No processo de desenvolvimento⁸, quando o organismo é exposto à alimentação abundante, haverá um acréscimo compensatório excessivo (*catch-up growth*)⁹ e respostas adaptativas no curso de vida¹⁰. Essas abordagens conceituais motivaram a criação dessa coorte a partir da oportunidade de recrutar uma população uniforme, do ponto de vista socioeconômico e ambiental, parear o risco de nascer com baixo peso ou não e acompanhá-la procurando analisar como as mudanças do estilo de vida nessa população explicariam o estado nutricional ao final da adolescência.

O objetivo deste artigo foi avaliar a associação do baixo-peso ao nascer a parâmetros de adiposidade, ao final da adolescência.

4.1.2 Método

O estudo foi realizado em áreas urbanas nos municípios de Água Preta, Catende, Joaquim Nabuco, Ribeirão e Palmares, situados na Zona da Mata Meridional do estado de Pernambuco. Esses municípios compartilham atividade econômica agrícola, preponderando a produção e o processamento da cana de açúcar, sazonal, contribuindo assim, nos períodos de entressafra, para grande parte do desemprego local¹¹.

Trata-se da terceira fase de um estudo de coorte iniciado no ano de 1993. Os recém-nascidos a termo foram recrutados em maternidades municipais e formaram dois grupos: um que apresentava baixo-peso ao nascer e o outro grupo formado por recém-nascidos com peso adequado. Foram acompanhados ao longo dos primeiros dois anos de vida (fase 1) e reavaliados aos 8 anos (fase 2) e aos 18 anos (fase 3).

O grupo exposto, formado por recém-nascidos a termo com baixo peso ao nascer, ou seja, entre 1.800 g e 2.499 g, e o grupo não exposto, composto por recém-nascidos a termo com peso ao nascer entre 3.000 g e 3.499 g. Cada um dos recém-nascidos do grupo não exposto foi incluído por ter nascido logo após um bebê com baixo peso integrar o grupo exposto e ser do mesmo sexo, na proporção de 1 (grupo exposto):2 (grupo não exposto)¹².

Os critérios de exclusão em qualquer dos grupos foram: gemelaridade, prematuridade (gestação <37 semanas), presença de infecções congênitas, síndromes genéticas e malformações congênitas, assim como necessidade de tratamento intensivo no período neonatal imediato.

A etapa atual da pesquisa, realizada no período de maio a dezembro de 2012, incluiu 204 integrantes da coorte inicial, sendo 69 do grupo exposto (de baixo peso) e 135 do grupo não exposto (com peso adequado), recrutados na adolescência para novas medidas antropométricas, realização de inquérito sobre hábitos alimentares e atividade física e determinação da constituição corporal por bioimpedância elétrica. Esse total representou 54,4% dos 375 recém-nascidos recrutados.

A não participação de 171 adolescentes decorreu de perda de seguimento ($n=158$), por não terem sido localizadas suas famílias em decorrência de enchentes nos locais de pesquisa, um por recusa em participar e 12 por gravidez. Analisadas as perdas, observou-se não haver diferença estatística em relação às variáveis utilizadas para caracterização da amostra no início do estudo entre o grupo das perdas e o grupo remanescente, mantendo-se inclusive a mesma proporção entre o grupo exposto e o grupo não exposto.

As variáveis foram classificadas como explanatória (peso ao nascer), de desfecho (índice de massa corpórea, circunferência abdominal, índice cintura-estatura, índice cintura-quadril, circunferência do pescoço, prega cutânea tricipital, percentual de gordura corporal) e covariáveis (*catch-up growth*, tempo de aleitamento materno, nível de pobreza, consumo de gordura e carboidratos, nível de atividade física).

Para determinação do índice de massa corpórea (IMC), utilizou-se o peso aferido em balança digital da marca Filizola®, previamente calibrada, com capacidade de 150 kg e precisão de 0,1 kg, e a estatura foi determinada com estadiômetro de escala móvel (*Leicester Height Measure®* ó *Child Growth Foundation*), com precisão de 0,1 cm, procedendo-se às aferições em duplicata. As circunferências de quadril, de pescoço e abdominal foram aferidas com fita métrica não distensível (*Lasso-Child Growth Foundation®*), com 200 cm de comprimento e precisão de 0,1 cm^{13,14}. Para a medida da prega cutânea tricipital, foi utilizado um plicômetro (CESCORF Científico®), com suporte à pressão de 10g/mm² e sensibilidade de 0,1 mm. Os métodos de aferição e os pontos de corte para caracterizar valores maiores que os normais, para as variáveis utilizadas, foram baseados na recomendação da Federação Internacional para Diabetes¹⁵. Todos os equipamentos foram calibrados por técnico especializado.

O percentual de gordura corporal foi calculado pela razão entre peso gordo e peso corporal, expressa em percentual. O peso gordo foi calculado pela subtração entre o peso corporal e a massa magra, determinada por bioimpedância elétrica em analisador de composição corporal (Maltron tetrapolar[®], modelo BF-906) dotado de eletrodos adesivos. A interpretação do percentual de gordura corporal baseou-se nos valores apresentados por Lohan¹⁶, segundo faixa etária.

Os dados relativos a peso ao nascer, *catch-up growth*, tempo de aleitamento materno e escore de pobreza ao nascer foram obtidos a partir de banco de dados construído na primeira fase da coorte.

Para a recuperação acelerada do crescimento (*catch-up growth*), considerou-se a variação de peso corporal entre o nascimento e os seis meses de vida, convertida em escore z, admitindo valor igual ou maior que 0,67 como indicativo de ascensão de um canal na curva de percentis de peso corporal¹⁷.

O período de aleitamento materno por mais de 40 dias foi considerado como fator de proteção contra agravos à saúde na infância, quando o leite materno predominou como fonte nutricional sobre complementos alimentares compatíveis com a idade do lactente²⁰. Quando foi relatado desmame completo do lactente em período menor que 40 dias de vida, o tempo de aleitamento foi considerado fator de risco para tais agravos. O limite de 40 dias foi adotado, na primeira fase da pesquisa, ao identificar que, nessa população, o aleitamento materno era precocemente substituído por aleitamento misto.

Empregou-se o escore de pobreza proposto por Alvarez *et al.*¹⁹, composto por 13 variáveis pontuadas de zero a quatro, perfazendo um total de 52 pontos, cuja conversão em percentil permitiu determinar ponto de corte menor que 0,66 para classificar situação socioeconômica em muito pobre (Öpercentil 0,66) e pobre (> percentil 0,66).

O consumo de gordura e carboidratos foi obtido por inquérito alimentar para caracterização da frequência diária, semanal, mensal e anual do consumo de alimentos-padrão para a região, convertendo as frequências em equivalente semanal. No grupo dos alimentos com maior teor de gordura, foram incluídos produtos lácteos integrais (iogurte, queijos), gorduras de origem animal (maionese, manteiga), gorduras de origem vegetal (margarinas), alimentos fritos (batata, pastéis, salgadinhos, quibe, chips), carnes (avícola, bovina ou suína), produtos derivados (embutidos, salsicha, hambúrguer, preparações à base de carnes) e ovos. Do grupo dos alimentos com predomínio de carboidratos, fizeram parte: cereais e derivados (arroz, pães, biscoitos salgados,

farinhas), sorvete, picolé, açúcar, balas, chocolate em pó ou em barra, achocolatados, bombom, pudim ou doces, refrigerante normal ou light, sucos artificiais, cerveja, vinho e outras bebidas alcoólicas. Foi considerado excessivo o consumo semanal maior que a média da frequência de consumo dos sujeitos da pesquisa e adequado, o consumo semanal menor ou igual à média da frequência de consumo dos sujeitos da pesquisa.

Para determinação do nível de atividade física foram consideradas duas categorias; ativo (englobando as categorias ômuito ativosô e ôativosô) e sedentário, (incluindo as categorias ôirregularmente ativosô e ôsedentáriosô), de acordo com o *International Physical Activity Questionnaire*¹⁸.

O banco de dados foi construído por meio de dupla entrada no programa Epi-Info 6.04 (CDC, Atlanta, USA). As análises estatísticas foram realizadas com o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS[®]), versão 20.0.

As variáveis foram analisadas como contínuas e dicotomizadas para análise de contingência. Utilizou-se o histograma para verificar a simetria destas variáveis visando definir o teste estatístico a ser utilizado. O teste de Qui quadrado ou o teste exato de Fisher foi empregado para comparação entre os grupos exposto e não exposto, considerando nível de significância de 0,05. Também foram calculados os riscos relativos e respectivos intervalos de confiança em nível de confiança de 95%, assim como os coeficientes de correlação linear entre variáveis antropométricas e peso gordo com índice de massa corpórea.

Este estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, sob CAAE nº. 0328.0.172.000-08. Os pais ou responsáveis assinaram o termo de consentimento informado, autorizando a participação do adolescente na pesquisa. Nos casos de o adolescente ser maior de idade, o mesmo assinou o referido termo.

4.1.3 Resultados

Na Tabela 1, estão apresentadas as relações entre a variável explanatória, definidora dos grupos exposto e não exposto, e as covariáveis *catch-up growth* e tempo de aleitamento materno. O grupo de baixo peso ao nascer esteve exposto a maior risco de desenvolver *catch-up growth* ($RR=1,94$; IC95% 1,21-3,10) nos primeiros seis meses de vida.

O grupo de baixo peso ao nascer era 1,49 vezes (IC95% 1,02-2,18) mais pobre que o de peso adequado com diferença significante ($p=0,032$). Na Tabela 1, observa-se que o escore de pobreza não se alterou decorridos 17 a 19 anos, já que o grupo de baixo peso ao nascer tinha chance 1,47 vezes (IC95% 1,01-2,15) maior de ser mais pobre que o grupo não exposto e essa diferença foi significante ($p=0,035$).

Verificou-se que o risco de consumo de carboidratos no grupo exposto foi 1,63 vezes maior que a do grupo não exposto. Comparando os grupos, constatou-se que ambos mais frequentemente apresentavam consumo de gordura menor ou igual à média da frequência de consumo dos sujeitos da pesquisa e a diferença não foi significante.

Tabela 1- Características sociais, *catch-up growth* e hábitos de vida segundo o peso ao nascer de adolescentes nascidos a termo - Zona da Mata Meridional de Pernambuco. Brasil - 2012

Variáveis	Total (n = 204)		Peso ao nascer		RR (IC95%)	p		
	n	(%)	baixo (n= 69)	adequado (n= 135)				
<i>Avaliação entre 0 - 6 meses de vida</i>								
<i>Catch-up growth*</i>								
≤ 0,67 DP	61	(39,9)	27 (56,2)	34 (32,4)	1,94 (1,21-3,10)	0,005		
< 0,67DP	92	(60,1)	21 (43,8)	71 (67,6)	1,00			
<i>Aleitamento materno (dias)^A</i>								
≤ 40	49	(27,7)	17 (25,0)	32 (29,4)	0,87 (0,56-1,35)	0,325		
> 40	128	(72,3)	51 (75,0)	77 (70,6)	1,00			
<i>Avaliação entre 17 - 19 anos de vida</i>								
<i>Consumo de carboidratos</i>								
Excessivo	79	(38,7)	35 (50,7)	44 (32,6)	1,63 (1,12-2,38)	0,009		
Adequado	125	(61,3)	34 (49,3)	91 (67,4)	1,00			
<i>Consumo de gordura</i>								
Excessivo	86	(42,2)	33 (47,8)	53 (39,3)	1,26 (0,86-1,84)	0,153		
Adequado	118	(57,8)	36 (52,2)	82 (60,7)	1,00			
<i>Atividade física</i>								
Sedentária	114	(55,9)	38 (55,1)	76 (56,3)	0,98 (0,66-1,44)	0,510		
Ativa	90	(44,1)	31 (44,9)	59 (43,7)	1,00			
<i>Escore de pobreza</i>								
Muito pobre	70	(34,3)	30 (43,5)	40 (29,6)	1,47 (1,01-2,15)	0,035		
Pobre	134	(65,7)	39 (56,5)	95 (70,4)	1,00			

Legenda: * - não foi determinado o *catch-up growth* de 51 lactentes

^A - perdeu-se o seguimento de aleitamento materno de 27 lactentes

A partir da distribuição de frequência dos dados antropométricos segundo peso ao nascer, expressa na Tabela 2, foi possível constatar que em todos os parâmetros avaliados, não houve diferença significante entre os grupos de peso adequado e de baixo peso ao nascer.

Tabela 2 - Dados antropométricos segundo peso ao nascer de adolescentes entre 17 e 19 anos de idade, nascidos a termo - Zona da Mata Meridional de Pernambuco, Brasil - 2012

Dados antropométricos entre 17 e 19 anos de idade	Total (n = 204) n (%)	Peso ao nascer		p
		baixo (n= 69) n (%)	adequado (n= 135) n (%)	
IMC				
Alto ($\times 25\text{kg/m}^2$)	36 (17,6)	14 (20,3)	22 (16,3)	0,300
Adequado	168 (82,4)	55 (79,7)	113 (83,7)	
Circunferência abdominal				
Alta	35 (17,2)	8 (11,6)	27 (20,0)	0,093
Adequada	169 (82,8)	61 (88,4)	108 (80,0)	
Circunferência do pescoço				
Alta	16 (7,8)	3 (4,3)	13 (9,6)	0,146
Adequada	188 (92,2)	66 (95,7)	122 (90,4)	
Índice cintura-altura				
Alto	44 (21,6)	15 (21,7)	29 (21,5)	0,550
Adequado	160 (78,4)	54 (78,3)	106 (78,5)	
Índice cintura-quadril				
Alto	17 (8,3)	4 (5,8)	13 (9,6)	0,257
Adequado	187 (91,7)	65 (94,2)	122 (90,4)	
Prega cutânea tricipital				
Alta	12 (5,9)	4 (5,8)	8 (5,9)	0,620
Adequada	192 (94,1)	65 (94,2)	127 (94,1)	
% Gordura corporal				
Alto	93 (45,8)	29 (42,0)	64 (47,8)	0,265
Adequado	110 (54,2)	40 (58,0)	70 (52,2)	

Considerando que a circunferência abdominal está relacionada à obesidade central, identificar um valor de p entre 0,05 e 0,10 na relação entre baixo peso ao nascer e esse parâmetro antropométrico permitiu aventar a hipótese da associação entre as covariáveis e variáveis de desfecho relacionadas ao excesso de peso (circunferência abdominal e IMC), motivo pelo qual foram construídas as Tabelas 3 e 4.

Na Tabela 3, o excesso de gordura no abdômen foi mais frequente em adolescentes do sexo feminino, na presença de maior catch-up growth, maior consumo de carboidratos e de gordura e naqueles pertencentes a famílias de nível de pobreza baixo ao nascer, mas nenhuma dessas diferenças apresentou significância estatística.

Tabela 3 - Características sociais, *catch-up growth* e hábitos de vida segundo a circunferência abdominal dos adolescentes nascidos a termo - Zona da Mata Meridional de Pernambuco, Brasil ó 2012

Variáveis	Total n	Circunferência abdominal		RR (IC 95%)	p			
		alta n (%)	adequada n (%)					
Avaliação entre 0 a 6 meses de vida								
Sexo								
Feminino	119	24 (20,2)	95 (79,8)	1,56 (0,81-3,01)	0,122			
Masculino	85	11 (12,9)	74 (87,1)	1,00				
Peso ao nascer								
Baixo peso	69	8 (11,6)	61 (88,4)	0,58 (0,28-1,21)	0,093			
Adequado	135	27 (20,0)	108 (80,0)	1,00				
Escore de pobreza								
Muito pobre	64	9 (14,1)	55 (85,9)	0,76 (0,38-1,52)	0,281			
Pobre	140	26 (18,6)	114 (81,4)	1,00				
Catch-up growth*								
≥0,67 DP	61	13 (21,3)	48 (78,7)	1,22 (0,64-2,36)	0,344			
< 0,67DP	92	16 (17,4)	76 (82,6)	1,00				
Aleitamento materno (dias)^A								
≤40	49	8 (16,3)	41 (83,7)	0,95 (0,45-1,99)	0,544			
> 40	128	22 (19,5)	106 (80,5)	1,00				
Avaliação entre 17 a 19 anos								
Atividade física								
Baixa	114	20 (17,5)	94 (82,5)	1,05 (0,57-1,94)	0,511			
Adequada	90	15 (16,7)	75 (83,3)	1,00				
Consumo de gordura								
Excessivo	98	19 (19,4)	79 (80,6)	1,28 (0,70-2,35)	0,265			
Adequado	106	16 (15,1)	90 (84,9)	1,00				
Consumo de carboidratos								
Excessivo	79	15 (19,0)	64 (81,0)	1,19 (0,65-2,18)	0,356			
Adequado	125	20 (16,0)	105 (84,0)	1,00				
Escore de pobreza								
Muito pobre	70	13 (18,6)	57 (81,4)	1,13 (0,61-2,11)	0,419			
Pobre	134	22 (16,4)	112 (83,6)	1,00				

Legenda: * - não foi determinado o *catch-up growth* de 51 lactentes

^A - perdeu-se o seguimento de aleitamento materno de 27 lactentes

Analogamente à falta de significância da circunferência abdominal, o índice de massa corpórea, variável de desfecho relacionada à obesidade central e periférica, não mostrou associação com qualquer das covariáveis que pudesse diferenciar os dois grupos (exposto e não exposto) (Tabela 4).

Tabela 4 - Características sociais, catch-up growth e hábitos de vida segundo o IMC de adolescentes nascidos a termo - Zona da Mata Meridional de Pernambuco. Brasil ó 2012

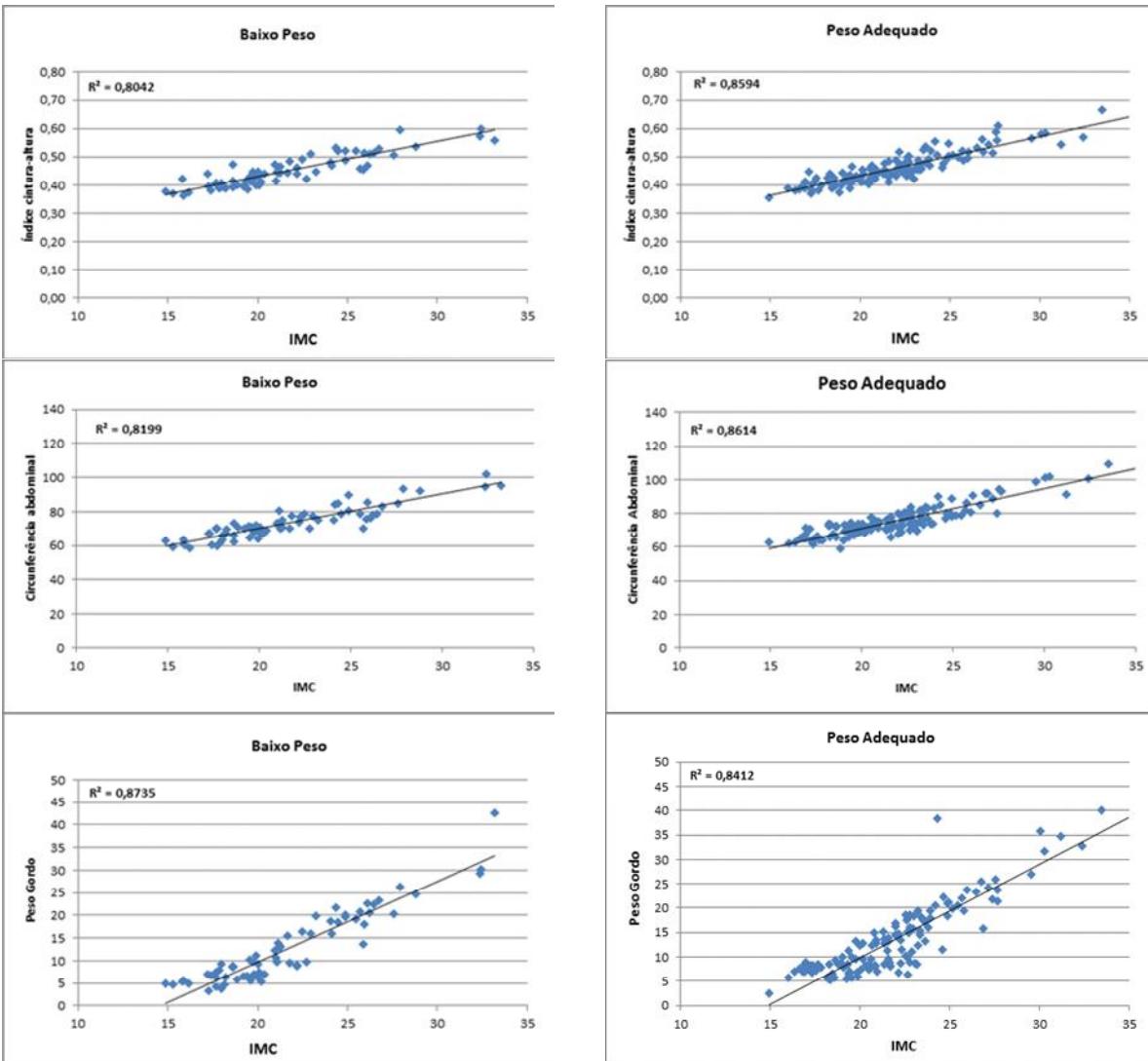
Variáveis	Total (n=204)	Índice de massa corpórea		RR Bruta (IC 95%)	p			
		alto (n=36) n (%)	adequado (n=168) n (%)					
<i>Avaliação entre 0 a 6 meses de vida</i>								
Sexo								
Masculino	85	15 (17,6)	70 (82,4)	1,00 (0,55-1,82)	0,571			
Feminino	119	21 (17,6)	98 (82,4)	1,00				
Peso ao nascer								
Baixo peso	69	14 (20,3)	55 (79,7)	1,24 (0,68-2,28)	0,300			
Adequado	135	22 (16,3)	113 (83,7)	1,00				
Escore de pobreza								
Muito pobre	64	12 (18,8)	52 (81,2)	1,09 (0,58-2,05)	0,461			
Pobre	140	24 (17,1)	116 (82,9)	1,00				
Catchup growth*								
≥0,67 DP	61	15 (24,6)	46 (75,4)	1,41 (0,76-2,64)	0,189			
< 0,67DP	92	16 (17,4)	76 (82,6)	1,00				
Aleitamento materno (dias)^A								
≤40	49	8 (16,3)	41 (83,7)	0,84 (0,40-1,72)	0,400			
> 40	128	25 (19,5)	103 (80,5)	1,00				
<i>Avaliação entre 17 a 19 anos</i>								
Atividade física								
Ativo	90	15 (16,7)	75 (83,3)	0,90 (0,50-1,65)	0,446			
Sedentário	114	21 (18,4)	93 (81,6)	1,00				
Consumo de gordura								
Excessivo	86	18 (20,9)	68 (79,1)	1,37 (0,76-2,48)	0,193			
Adequado	118	18 (15,2)	100 (84,8)	1,00				
Consumo de carboidratos								
Excessivo	79	17 (21,5)	62 (78,5)	1,42 (0,78-2,58)	0,167			
Adequado	125	19 (15,2)	106 (84,8)	1,00				
Escore de pobreza								
Muito pobre	70	15 (21,4)	55 (78,6)	1,37 (0,75-1,48)	0,202			
Pobre	134	21 (15,7)	113 (84,3)	1,00				

Legenda: * não foi determinado o *catch-up growth* de 51 lactentes

^A - perdeu-se o seguimento de aleitamento materno de 27 lactentes

Ao proceder à análise de associação entre os nascidos com baixo peso e peso adequado, constatou-se que o IMC manteve correlação linear significante e forte com os demais índices antropométricos relativos a cintura abdominal, índice cintura-altura e peso gordo dos adolescentes (Figura 1).

Figura 1: Correlação entre IMC e o índice cintura-altura, circunferência abdominal e peso gordo em adolescentes nascidos a termo, com baixo peso e peso adequado, na Zona da Mata Meridional de Pernambuco, Brasil. 2012



4.1.4 Discussão

O modelo de desenvolvimento da saúde no curso de vida examina a influência dos riscos múltiplos e dos fatores de proteção durante a vida a partir de uma perspectiva de desenvolvimento, incluindo a importância das relações precoces durante a gestação, bem como os aspectos de diferentes fases da vida pós-natal e incorpora as ideias que surgem das teorias dos sistemas biológicos. Ao admitirem que a saúde obedece a um *continuum* ao longo da vida, essas teorias têm em comum a ideia central de que a saúde decorre de transformações ambientais, sociais, econômicas, epigenéticas^{21,22}. A

programação fetal não é determinística e assim se identificou que os recém-nascidos com baixo peso deste estudo, embora tivessem risco aumentado para obesidade, exacerbado pelo *catch-up growth* acelerado, não diferiram de seus pares nascidos com peso adequado e não apresentavam maior frequência de excesso de peso na adolescência.

A avaliação da obesidade tem sido apontada como essencial para determinação do risco para síndrome metabólica, doenças cerebrovasculares e coronarianas que contribuem para aumento da mortalidade^{23,24}. Um único tipo de aferição não permite determinar a distribuição da gordura corporal, fundamental para analisar os fatores de risco ligados à adiposidade corporal, requerendo a análise de diversos parâmetros antropométricos. Dentre as avaliações estão o índice de massa corpórea, de uso largamente difundido, porém com sensibilidade baixa para diagnosticar excesso de gordura corporal e o estado nutricional²⁵, motivo pelo qual há indicação de complementar a avaliação com determinação da bioimpedância corporal²⁶. A circunferência da cintura, uma medida simples, barata e efetiva para avaliar a adiposidade central com excelente correlação com os exames de imagem e alta associação com risco de doenças cardiovasculares e mortalidade bem como a circunferência do pescoço, tem sido empregada²⁷. A circunferência do quadril, embora isoladamente não seja um preditor significante de morbimortalidade, associado à circunferência da cintura constituindo o índice cintura-quadril, agrupa valor como risco para doença cardiovascular²⁸. Assim também, o índice altura-cintura tem se mostrado superior em predizer a incidência de doença coronária em adultos de meia idade quando comparado às aferições isoladas²⁹.

No presente estudo, o emprego de várias aferições para determinação do excesso de adiposidade geral e central conferiu maior fidedignidade à afirmação de não haver associação entre peso ao nascer e excesso de peso, apesar da comprovação de um *catch-up growth* acelerado dentre os nascidos com baixo peso. A afirmação pareceu adequada ao se verificar que mesmo o percentual de gordura corporal, avaliada por impedanciometria, uma expressão da distribuição de gordura tissular, como também a circunferência abdominal, a qual expressa a gordura visceral, comportaram-se de forma semelhante nos dois grupos. Daí decorre supor que as condições nutricionais, socioeconômicas e de atividade física não favoreceram o determinismo entre *catch-up growth* acelerado e obesidade.

O aleitamento materno é um fator protetor contra obesidade durante a vida. Coorte incluindo 847 recém-nascidos acompanhados até os três anos de idade demonstrou que a introdução de alimentos complementares antes dos quatro meses de idade aumenta em seis vezes o risco de obesidade³⁰. Analogamente, metanálise de coortes demonstrou que a diminuição da obesidade na idade adulta também depende do tempo de aleitamento, quer como alimento exclusivo ou parcial, pois que cada mês de aleitamento associou-se a uma diminuição do risco de obesidade em 4%³¹.

Ao identificar, na primeira fase do estudo com recém-nascidos da Zona da Mata Meridional de Pernambuco, que a introdução de alimentação complementar se dava precocemente, antes dos quatro meses de idade, independente do peso ao nascer, admitiu-se para análise um período de presença de aleitamento materno de 40 dias, ainda que não fosse exclusivo, teria efeito protetor. Essa constatação permitiria supor que os adolescentes estariam expostos a maior risco de obesidade devido ao menor tempo de aleitamento. No entanto o tempo de aleitamento não se associou ao aumento do IMC ou da circunferência abdominal na adolescência, independente do peso ao nascer, sugerindo que a combinação de uma série de eventos demográficos e nosográficos que caracterizam a transição epidemiológica e nutricional, teve impacto semelhante nos dois grupos³². Partindo da hipótese da programação fetal, é possível, ainda, que o efeito protetor do aleitamento surja em idade mais avançada³³.

Um segundo fator nutricional que poderia contribuir para o excesso de peso com *catch-up growth* acelerado é a oferta de uma dieta obesogênica ou o suprimento alimentar maior que as necessidades energéticas, como admite a hipótese do fenótipo poupadour³⁴. Indivíduos nascidos com baixo peso lançam mão de diferentes mecanismos de adaptação ao ambiente extrauterino, dentre os quais está o aumento do metabolismo dos carboidratos e consequente aumento da adiposidade, aumentando o risco futuro de doenças crônicas como a resistência à insulina, obesidade e diabetes tipo 2³⁵. Estes mecanismos levam a níveis elevados de leptina em conjunto com a resistência a sua ação, a qual se associa à falta de saciedade no início da vida, à obesidade e aos distúrbios metabólicos na adolescência e na idade adulta, quando esses neonatos são expostos a ambiente nutricional abundante³⁶.

No entanto, quando expostos a condições nutricionais restritivas ou com alto gasto de energia, a plasticidade fenotípica favorece o desenvolvimento de adaptação a qual contribui para a sobrevivência³³. A resposta adaptativa preditiva pode ser entendida como uma interação entre o organismo e seu ambiente, durante seu

desenvolvimento, fazendo ajustes frequentes, para se tornar o mais apropriado possível para o ambiente onde prevê habitar até a idade reprodutiva. Ela significará uma vantagem adaptativa quando a previsão sobre o ambiente estiver correta e poderá determinar uma desvantagem quando estiver errada³³, caracterizando a plasticidade da capacidade metabólica. Esta permite melhor desenvolvimento do organismo ao aumentar o potencial de variação fenotípica otimizando o fenótipo para um ambiente particular, incrementando sua sobrevivência e o sucesso reprodutivo, quando as respostas são bem integradas, ou seja, têm as expressões dos genes-chaves adequadas aos estímulos ambientais, regulando padrões subsequentes de organização dos tecidos³⁷.

A inexistência de diferenças significantes no consumo de carboidratos e de gorduras e de medidas antropométricas entre os grupos permite supor que o suprimento alimentar foi suficiente para o crescimento e desenvolvimento adequados, contudo não excessivo para que a obesidade se manifestasse no grupo de peso adequado. Dessa forma, o suprimento alimentar comportou-se como fator de nivelamento entre os grupos, embora tivessem uma programação fetal diferente.

Esse achado reforça a teoria desenvolvimentista da saúde e da doença, na medida em que demonstra que condições nutricionais adequadas, dentre outros fatores, podem acarretar efeitos benéficos, independente da condição de nascimento, entretanto o risco de obesidade pode se manifestar em idade adulta.

Considerando que o *catch-up growth* depende da constituição genética do indivíduo, mas também da oferta nutricional, do estímulo ambiental, do estresse social e de oportunidades de saúde suficientes, para o grupo nascido com baixo peso, uma alimentação rica em carboidratos e gorduras, associada a um *catch-up growth* precoce, favoreceria obesidade³⁸, o que não se verificou no presente estudo. Assim cabe considerar a condição socioeconômica desses adolescentes. Ao identificar que os dois grupos integravam uma população uniforme, com semelhança de baixo nível socioeconômico desde o nascimento e que se mantinha em sua adolescência, baseados na teoria da programação metabólica e na teoria epigenética, pode-se admitir que esse fator contribuiu, nessa fase da vida, para o não desenvolvimento da obesidade, contrariando a programação fetal expressa pelo *catch-up growth*. A restrição socioeconômica, presente na população estudada em todo o seguimento da coorte, pode ter contribuído para restringir o consumo excessivo de alimentos, atuando como fator restritor de obesidade^{32,39}.

Estudos de intervenção objetivando analisar a relação entre atividade física, IMC e circunferência abdominal em crianças nascidas com baixo peso não têm apresentado resultados consistentes, embora se admita que o maior dispêndio de energia possa contribuir para a redução do risco de excesso de peso⁴⁰. Estudo realizado nos Estados Unidos, em 2010, com implementação de exercícios diários por 30 minutos para escolares entre oito e 12 anos de idade, identificou redução do IMC e da circunferência abdominal exclusivamente no grupo não exposto, não submetido a tais exercícios⁴¹. A ausência de relação entre intensidade de atividade física e parâmetros indicativos de excesso de peso, tal como demonstram nossos resultados, motivou o primeiro estudo em coorte, de base populacional, iniciado em 2010, objetivando investigar a relação entre peso ao nascer, trajetórias do crescimento, adequação física e atividade física versus comportamento sedentário em crianças de 8 a 9 anos de idade⁴². A premissa norteadora desse estudo é admitir que a atividade física não atua isoladamente, mas integra um contexto maior de fatores cuja ação conjunta pode interferir no desencadeamento de saúde e doença⁴².

Dentre as limitações do presente estudo, merecem menção a relação entre baixo peso ao nascer e o retardo de crescimento intrauterino e as perdas amostrais verificadas nesta coorte. Uma vez que a idade gestacional é um fator importante na relação do baixo peso ao nascer com a distribuição de gordura no adulto⁴³ e que o método utilizado na determinação do retardo de crescimento intrauterino e da idade gestacional pode ter trazido imprecisão no diagnóstico de BP ao nascer como *proxy* da desnutrição intrauterina, esse pode ser um viés nos nossos resultados. No entanto as evidências das teorias de plasticidade permitem pensar numa superação dos fatores de risco e adaptação desses adolescentes durante o ciclo da vida, tendo em vista o relativo equilíbrio orgânico apresentado pelos mesmos.

Outra possibilidade de não se ter encontrado maior frequência de excesso de peso dentre os nascidos com baixo peso foi o tamanho amostral insuficiente para que se manifestasse um padrão biológico. Há que se considerarem as perdas amostrais devido às condições adversas a que os indivíduos foram expostos.

Esta pesquisa forneceu dados inconclusivos acerca da relação entre ganho de peso acelerado em lactentes com baixo peso ao nascer e excesso de peso na adolescência, também porque se adotou um modelo reducionista em relação aos múltiplos fatores que podem intermediar essa relação.

Apesar dessas limitações, a constatação da inexistência de diferenças significantes das medidas antropométricas entre o grupo de baixo peso ao nascer, que apresentou *catch-up growth* no primeiro semestre de vida, comparado ao de peso adequado, pareceu reafirmar a capacidade de adaptação desses indivíduos durante o curso de vida, levando à não manifestação da programação inicial favorecedora de obesidade, o que pode contribuir para redução de doenças cardiovasculares e de síndrome metabólica na idade adulta.

Os resultados da presente pesquisa corroboraram os achados da análise dessa coorte, realizada quando as crianças tinham oito anos de idade, na qual o estado nutricional ao nascimento não apresentou influência sobre a composição corporal⁴⁴. Assim sendo, esta pesquisa deve servir de alerta para pediatras considerarem o não determinismo do *catch-up growth* acelerado em nascidos com baixo peso, orientando pais e responsáveis quanto à importância da nutrição e do estímulo à atividade física no início da vida, para que contribuam para a qualidade de vida na idade adulta de seus filhos.

Adicionalmente, estes resultados apontam para a importância de aferir o IMC sistematicamente, pois, apesar das críticas sobre sua falta de especificidade em separar a gordura visceral da periférica é, sem dúvida, um importante indicador para orientação clínica, tal como se comprovou na presente pesquisa, ao identificar correlação significante e forte com os demais parâmetros antropométricos. A importância dessa constatação reside na possibilidade de seu emprego na avaliação do excesso de peso, por meio de um método mais simples e de aferição mais fácil que as demais determinações.

4.1.5 Referências

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneve; 2010.
2. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet. 2009 Mar 28;373:1083-96.
3. Barker DJ. The intrauterine origins of cardiovascular and obstructive lung disease in adult life. J Real Coll Physicians. 1991;25(2):129-31.

4. Gluckman P, Hanson M, Beedle A. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Am J Hum Biol.* 2007;19:1619.
5. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med.* 2008;359(1):616-73.
6. Waddington C. Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature.* 1942;150:563-65.
7. Symonds ME, Budge H, Perkins AC, Lomax MA. Adipose tissue development--impact of the early life environment. *Prog Biophys Mol Biol.* 2011 Jul;106(1):300-6.
8. Lillycrop KA, Burdge GC. Epigenetic mechanisms linking early nutrition to long term health. *Clin Endocrinol Metab.* 2012 Oct;26(5):667-76.
9. Morrison JL, Duffield J a, Muhlhausler BS, Gentili S, McMillen IC. Fetal growth restriction, *catch-up growth* and the early origins of insulin resistance and visceral obesity. *Pediatr Nephrol.* 2010 Apr;25(4):669-77.
10. Halfon N, Larson K, Lu M, Tullis E, Russ S. Lifecourse health development: past, present and future. *Matern Child Health J.* 2014 Feb;18(2):344-65.
11. Brasil. Aperfeiçoar as condições de trabalho na cana-de-açúcar. Diálogo Social para Humanizar o Trabalho. Brasilia: Secretaria Geral da Presidência da República; 2010. p. 1613.
12. Morris S, Grantham-McGregor S, Lira P, Assunção A, Aschworth A. Effect of breastfeeding and morbidity on the development of low birthweight term babies in Brazil. *Acta Paediatr.* 1999;88(10):1101-6.
13. Pischedda T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med.* 2008 Nov 13;359(20):2105-20.
14. Nafiu OO, Burke C, Lee J, Voepel-Lewis T, Malviya S, Tremper KK. Neck circumference as a screening measure for identifying children with high body mass index. *Pediatrics.* 2010 Aug;126(2):e306-10.
15. Jolliffe C, Janssen I. Development of age-specific adolescent metabolic syndrome criteria that are linked to the adult treatment panel III and International Diabetes Federation criteria. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(8):891-6.

16. Lohman T. Assessing fat distribution. Advances in body composition assessment: current issues in exercise science. Champaign: Human Kinetics; 1992. p. 57-63.
17. Ong K, Ahmed M, Emmett P, Preece M, Dunger D. Association between postnatal *catch-up growth* and obesity in childhood: prospective cohort study. Br Med J. 2000;320:967-71.
18. Silva G, Bergamascine R, Rosa M, Melo C, Miranda R, Bara M. Avaliação do nível de atividade física de estudantes de graduação das áreas saúde/biológica. Rev Bras Med Esporte. 2007;13(1):39-42.
19. Alvarez M, Wurgaft F, Salazar M. Mediciones del nivel socioeconómico bajo urbano en familias con lactante desnutrido. Arch Latinoam Nutr. 1982;32(3):650-62.
20. Gonçalves FCLSP, Amorim RJM, Eickmann SH, Lira PIC, Lima MC. The influence of low birth weight body proportionality and postnatal weight gain on anthropometric measures of 8-year-old children: a cohort study in Northeast Brazil. Eur J Clin Nutr. 2014;Epub ahead.
21. Wang G, Walker SO, Hong X, Bartell TR, Wang X. Epigenetics and Early Life Origins of Chronic Noncommunicable Diseases. J Adolesc Heal. 2013 Feb;52(2):S146-S21.
22. Zealand N, Kingdom U, Gluckman P, Hanson M, Beedle A. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. Am J Hum Biol. 2007;19(August 2006):1619.
23. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. Stroke. 2010 May;41(5):e418-e426.
24. Almeida CAN, Pinho AP, Ricco RG, Elias CP. Abdominal circumference as an indicator of clinical and laboratory parameters associated with obesity in children and adolescents: comparison between two reference tables. J Pediatr (Rio J). 2007;83(2):181-65.
25. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. Int J Obes. 2008 Jun;32(6):959-66.
26. Faria FR, Faria ER, Cecon RS, Barbosa Júnior DA, Franceschini SDCC, Peluzio MDG, et al. Body fat equations and electrical bioimpedance values in prediction of cardiovascular risk factors in eutrophic and overweight adolescents. Int J Endocrinol. 2013 Jan;ID 501638:1-10.

27. Sardinha LB, Santos R, Vale S, Coelho e Silva MJ, Raimundo AM, Moreira H, *et al.* Waist circumference percentiles for Portuguese children and adolescents aged 10 to 18 years. *Eur J Pediatr.* 2012 Mar;171(3):499-505.
28. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr.* 2000 Aug;72(2):490-5.
29. May R, Kim D, Mote-Watson D. Change in weight-for-length status during the first three months: relationships to birth weight and implications for metabolic risk. *Am J Phys Anthropol.* 2013 Jan;150(1):56-9.
30. Huh SY, Rifas-Shiman SL, Taveras EM, Oken E, Gillman MW. Timing of solid food introduction and risk of obesity in preschool-aged children. *Pediatrics.* 2011 Mar;127(3):e544-51.
31. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2005 Sep 1;162(5):397-403.
32. Batista Filho M, Miglioli TC, Santos MC. Anthropometric normality in adults : the geographical and socio-economic paradox of the nutritional transition in Brazil. *Rev Bras Saude Matern.* 2007;7(4):487-93.
33. Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG. Predictive adaptive responses and human evolution. *Trends Ecol Evol.* 2005;20(10):527-33.
34. Hales CN, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull.* 2001;60:56-20.
35. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM, *et al.* Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med.* 2004 Nov 18;351(21):2179-86.
36. Ong KK, Dunger DB. Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur J Endocrinol.* 2004 Nov;151 Suppl:U131-9.
37. Wells JCK. A critical appraisal of the predictive adaptive response hypothesis. *Int J Epidemiol.* 2012 Feb;41(1):229-35.
38. Ong K, Dunger DB, Zegher F De. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;91:2153-8.

39. Withrow D, Alter D. The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity. *Obes Rev.* 2011;12(2):131-641.
40. Gatford KL, Kaur G, Falcão-Tebas F, Wadley GD, Wlodek ME, Laker RC, *et al.* Exercise as an intervention to improve metabolic outcomes after intrauterine growth restriction. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014 May 1;306(9):E999-1012.
41. Katz DL, Cushman D, Reynolds J, Njike V, Treu JA, Walker J, *et al.* Putting physical activity where it fits in the school day: preliminary results of the ABC (Activity Bursts in the Classroom) for fitness program. *Prev Chronic Dis.* 2010 Jul;7(4):A82.
42. Van Deutekom AW, Chinapaw MJM, Vrijkotte TGM, Gemke RJJ. Study protocol: the relation of birth weight and infant growth trajectories with physical fitness, physical activity and sedentary behavior at 8-9 years of age - the ABCD study. *BMC Pediatr.* 2013 Jan;13(1):102.
43. Euser AM, Finken MJJ, Keijzer-Veen MG, Hille ETM, Wit JM, Dekker FW. Associations between prenatal and infancy weight gain and BMI, fat mass, and fat distribution in young adulthood: a prospective cohort study in males and females born very preterm. *Am J Clin Nutr.* 2005 Feb;81(2):480-67.
44. Lima MC, Dantas HF, Amorim RJM, Lira PIC. Does fetal growth restriction influence body composition at school age? *J Pediatr (Rio Janeiro).* 2011 Jan 11;87(1):29-635.

4.2 COLESTEROLEMIA ENTRE ADOLESCENTES DE BAIXO PESO E PESO ADEQUADO AO NASCER: UM ESTUDO DE COORTE

Este item constitui o segundo artigo a ser publicado desta tese, para verificar a influência do peso ao nascer, do *catch-up growth*, do consumo alimentar e da atividade física nos níveis séricos de colesterol ao final da adolescência dos integrantes desta coorte,

4.2.1 Introdução

Os distúrbios do metabolismo dos lipídeos, notadamente a hipercolesterolemia, figuram como um dos principais problemas para a saúde das populações em todo o mundo, sendo considerado um fator de risco modificável para as doenças crônicas não transmissíveis¹. As ações populacionais que visam ao controle da lipidemia têm sido ineficazes nos países desenvolvidos e em desenvolvimento². As estatísticas indicam prevalência alta de hipercolesterolemia, variando de 20% da população brasileira³, 43,4% da população norte-americana⁴ e 58,5% da população alemã⁵.

A origem do distúrbio lipêmico se encontra nos primórdios da vida, admitindo-se que a hipercolesterolemia na gestação parece ter influência no controle metabólico do feto⁶, podendo ser enquadrada no conceito de endofenotipia com repercussões só manifestas na idade adulta⁷. Estudos realizados em animais demonstram que a desnutrição intrauterina acarreta alterações epigenéticas e microestruturais no fígado, do que decorrem mudanças permanentes no metabolismo destas substâncias por ser este o principal órgão responsável pela síntese e catabolismo dos lipídeos⁸⁻¹⁰. Apesar dessa relação, os mecanismos envolvidos nas mudanças ainda não estão inteiramente compreendidos.

A presença de fatores, que tornam o ambiente intrauterino desfavorável, leva o organismo fetal a se construir com processos metabólicos e funcionais que serão responsáveis pelas respostas às condições ambientais durante a vida¹¹, constituindo, pois, a adaptação dos mecanismos metabólicos do feto ao ambiente intraútero, qual seja, a *programação fetal*¹²,

A ocorrência de condições coerentes com a programação inicial propiciará desenvolvimento adequado. A presença de condições adversas ao previsto desencadeará mecanismos metabólicos de adaptação tidos como plasticidade¹³, que permitirão maior ou menor adequação à situação vigente, podendo desencadear modificação genética expressa pela epigenética¹⁴. Dentre os fatores atuantes nos mecanismos metabólicos de adaptação durante o curso de vida, estão a ocorrência de recuperação acelerada do crescimento (*catch-up growth*), a interferência da amamentação e alimentação, bem como a atividade física, e também as condições ambientais, socioeconômicas e psicoculturais¹⁵.

Ainda são poucos os estudos em países em desenvolvimento que avaliam, em longo prazo, os efeitos das condições intrauterinas e do início da vida sobre a colesterolemia. O objetivo deste artigo foi verificar a influência do peso ao nascer, do *catch-up growth*, do consumo alimentar e da atividade física nos níveis séricos de colesterol em integrantes de uma coorte, ao final da adolescência.

4.2.2 Métodos

Estudo de coorte prospectivo, com seguimento de 18 anos, foi desenvolvido em áreas urbanas nos municípios de Água Preta, Catende, Joaquim Nabuco, Ribeirão e Palmares, situados na Zona da Mata Meridional do estado de Pernambuco, dado apresentarem muitas semelhanças geográficas, demográficas e de condições de saúde. Esses municípios compartilham também a atividade econômica agrícola, preponderando a produção e o processamento da cana de açúcar, sazonal, contribuindo assim, nos períodos de entressafra, para grande parte do desemprego local¹⁶.

Trata-se da terceira fase da coorte iniciada nos anos de 1993 e 1994, cujos critérios de inclusão e exclusão foram detalhados nas primeiras publicações por Leão Filho *et al.*¹⁷.

A etapa atual da pesquisa, realizada no período de maio a dezembro de 2012, incluiu 204 integrantes da coorte, sendo 69 do grupo exposto e 135 do grupo não exposto, recrutados na adolescência para medidas antropométricas, resposta a questionário recordatório sobre hábitos alimentares e atividade física, determinação da constituição corporal por bioimpedância elétrica e coleta de material para dosagens

bioquímicas séricas. Esse total representou 54,4% dos 375 recém-nascidos incluídos ao início da coorte.

A não participação de 171 adolescentes decorreu de perda de seguimento de 158 adolescentes, por não terem sido localizadas suas famílias em decorrência de enchentes nos locais de pesquisa, um por recusa em participar e 12 por gravidez. Analisadas as perdas, identificou-se não haver diferença estatística do grupo remanescente, em relação às características iniciais, mantendo-se inclusive a mesma proporção entre o grupo exposto e o grupo não exposto.

As variáveis foram classificadas como explanatória (peso ao nascer), de desfecho (concentração sérica de colesterol total) e covariáveis (catch-up growth, tempo de aleitamento materno, nível de pobreza, consumo de gordura e carboidratos, nível de atividade física).

O grupo exposto foi constituído por recém-nascidos a termo com peso ao nascer entre 1.800 g e 2.499 g e o grupo não exposto, composto por recém-nascidos com peso ao nascer entre 3.000 g e 3.499 g, adequado para a idade gestacional. Cada um dos recém-nascidos do grupo não exposto foi incluído por ter nascido logo após um bebê com baixo peso integrar o grupo exposto e ser do mesmo sexo, na proporção de 1:2 grupo exposto:grupo não exposto¹⁸.

Para determinação do índice de massa corpórea (IMC), utilizou-se o peso aferido em balança digital da marca Filizola®, previamente calibrada, com capacidade de 150 kg e precisão de 0,1 kg, e a estatura, determinada com estadiômetro de escala móvel (*Leicester Height Measure®* ó *Child Growth Foundation*), com precisão de 0,1 cm, procedendo-se às aferições em duplicata. As circunferências de quadril, de pescoço e abdominal foram aferidas com fita métrica não distensível (*Lasso-Child Growth Foundation®*), com 200 cm de comprimento e precisão de 0,1 cm¹⁹. Para a medida da prega cutânea tricipital, foi utilizado um plicômetro (CESCORF Científico®), com suporte à pressão de 10g/mm² e sensibilidade de 0,1 mm. Os métodos de aferição e os pontos de corte para caracterizar valores maiores que os normais, para as variáveis utilizadas, foram baseados na recomendação da Federação Internacional para Diabetes²⁰. Todos os equipamentos foram calibrados por técnico especializado.

Os métodos para as determinações bioquímicas foram: glicose-oxidase para glicose; quimioluminescência para insulina, colesterol-esterase para colesterol total,

HDL e LDL, após separação por polietilenoglicol 6000 e enzimática colorimétrica de ponto final para triglicerídeos.

O percentual de gordura corporal foi calculado pela razão entre peso gordo e peso corporal, expressa em percentual. O peso gordo foi calculado pela subtração entre o peso corporal e a massa magra, determinada por bioimpedância elétrica em analisador de composição corporal (Maltron tetrapolar®, modelo BF-906) dotado de eletrodos adesivos. A interpretação do percentual de gordura corporal baseou-se nos valores apresentados por Lohan²¹, segundo faixa etária.

A recuperação acelerada do crescimento ou crescimento acelerado em relação ao peso e à altura (*catch-up growth*) foi obtido de banco de dados gerado na primeira fase da pesquisa, realizada entre 1993 e 1994. Para sua interpretação, considerou-se a variação das medidas antropométricas nos primeiros seis meses de vida, convertida em escore z, admitindo valor igual ou maior que 0,67 como indicativo de ascensão de um canal na curva de percentis de crescimento²².

O consumo de gordura e carboidratos foi obtido por inquérito alimentar para caracterização da frequência diária, semanal, mensal e anual do consumo de alimentos-padrão para a região, convertendo as frequências em equivalente semanal. No grupo dos alimentos com maior teor de gordura foram incluídos produtos lácteos integrais (iogurte, queijos), gorduras de origem animal (maionese, manteiga), gorduras de origem vegetal (margarinas), alimentos fritos (batata, pastéis, salgadinhos, quibe, chips), carnes (avícola, bovina ou suína), produtos derivados (embutidos, salsicha, hambúrguer, preparações à base de carnes) e ovos. Do grupo dos alimentos com predomínio de carboidratos, fizeram parte: cereais e derivados (arroz, pães, biscoitos salgados, farinhas), sorvete, picolé, açúcar, balas, chocolate em pó ou em barra, achocolatados, bombom, pudim ou doces, refrigerante normal ou *light*, sucos artificiais, cerveja, vinho e outras bebidas alcoólicas.

Para determinação do nível de atividade física foram consideradas duas categorias; ativo, englobando ómuito ativosó e óativosó, assim como sedentário, incluindo óirregularmente ativosó e ósedentáriosó, de acordo com o *International Physical Activity Questionnaire*²³.

Empregou-se o escore de pobreza proposto por Alvarez *et al.*²⁴, composto por 12 variáveis pontuadas de zero a quatro, perfazendo um total de 48 pontos, cuja conversão em percentil permitiu determinar ponto de corte menor que 0,66 para classificar

situação socioeconômica muito pobre e de maior risco. O escore foi determinado no início da coorte, a partir do banco de dados da primeira fase e na fase atual.

Realizada visita à residência dos adolescentes, procedeu-se à coleta de dados sociodemográficos junto às famílias e agendamento do transporte para o hospital localizado na cidade de Palmares, onde se procedeu à bioimpedância elétrica e à coleta de material biológico para exames laboratoriais, após jejum por 12 horas.

A base de dados foi construída por meio de dupla entrada no programa Epi-Info 6.04 (CDC, Atlanta, USA). As análises estatísticas foram realizadas com o programa *Statistical Package for Social Sciences (SPSS®)*, versão 20.0.

As variáveis foram obtidas como contínuas, porém foram dicotomizadas. O teste do Qui quadrado foi empregado para análise de contingência entre as variáveis, considerando nível de significância igual a 0,05. Empregou-se também o cálculo de risco relativo com intervalo de confiança em nível de 95%.

Este estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, sob CAAE nº. 0328.0.172.000-08. Os pais ou responsáveis assinaram o termo de consentimento informado, autorizando a participação do adolescente na pesquisa. Nos casos de o adolescente ser maior de idade, o mesmo assinou o referido termo.

4.2.3 Resultados

O grupo de baixo peso ao nascer tinha risco 1,49 vezes (IC95% 1,02-2,18) maior de ser mais pobre que o grupo não exposto e essa diferença foi significante ($p=0,032$). Os recém-nascidos de baixo-peso apresentaram uma maior frequência de *catch-up growth* ($RR=1,94$; IC95% 1,21-3,10) nos primeiros seis meses de vida, mas não houve diferença significante entre os grupos quanto ao tempo de aleitamento materno ($p=0,529$), posto que o risco relativo igualou-se a 0,87 (IC95% 0,56-1,35). Observou-se ainda que o nível de pobreza persistiu decorridos 17 a 19 anos, já que o grupo de baixo peso manteve risco de 1,47 vezes (IC95% 1,01-2,15) maior de ser mais pobre que o grupo não exposto e essa diferença foi significante ($p=0,035$).

Na Tabela 1, observam-se as associações entre dosagens séricas de glicemia, insulinemia, HOMA-IR , colesterol total e frações e triglicerídeos e o peso ao nascer.

Constatou-se que, independente do peso ao nascer, houve predomínio de glicemia, insulinemia, HOMA-IR, colesterol LDL e triglicerídeos em concentrações séricas adequadas. O colesterol total e o colesterol HDL mais frequentemente estavam inadequados. Nenhuma dessas associações apresentou significância estatística.

Tabela 1 - Dados laboratoriais e peso ao nascer de adolescentes nascidos a termo com baixo peso e peso adequado, na Zona da Mata Meridional de Pernambuco, Brasil

Dados laboratoriais	Total n=204 n (%)	Peso ao nascer		RR (IC95%)	p*
		baixo n=69 n (%)	adequado n=135 n (%)		
Glicemia					
Inadequada ($\times 100\text{mg\%}$)	10 (4,9)	5 (7,2)	5 (3,7)	1,52 (0,79-2,91)	
Desejável	194 (95,1)	64 (92,8)	130 (96,3)	1,00	
Insulinemia					
Inadequada	9 (4,4)	2 (2,9)	7 (5,2)	0,65 (0,19-2,23)	0,721
Adequada (1,9 a 23)	195 (95,6)	67 (97,1)	128 (94,8)	1,00	
HOMA-IR					
Inadequado ($>3,16$)	28 (13,7)	6 (8,7)	22 (16,3)	0,60 (0,29-1,25)	
Adequado	176 (86,3)	63 (91,3)	113 (83,7)	1,00	
Colesterol total					
Inadequado ($>150\text{mg/dl}$)	109 (53,4)	31 (44,9)	78 (57,8)	0,71 (0,48-1,05)	0,082
Desejável	95 (46,6)	38 (55,1)	57 (42,2)	1,00	
Colesterol HDL					
Inadequado ($\leq 45\text{mg/dl}$)	112 (54,9)	36 (52,2)	76 (56,3)	1,12 (0,76-1,64)	
Desejável	92 (45,1)	33 (47,8)	59 (43,7)	1,00	
Colesterol LDL					
Inadequado ($>130\text{mg/dl}$)	62 (30,4)	19 (27,5)	43 (31,9)	0,87 (0,56-1,35)	0,526
Desejável	142 (69,6)	50 (72,5)	92 (68,1)	1,00	
Triglicerídeos					
Inadequado ($> 100 \text{ mg/dL}$)	52 (25,5)	16 (23,2)	36 (26,7)	0,89 (0,56-1,42)	0,734
Desejável	152 (74,5)	53 (76,8)	99 (73,3)	1,00	

Legenda: * - valores de p calculados pelo teste do qui quadrado

Na Tabela 2, observa-se a distribuição de características sociais, *catch-up growth* e hábitos de vida, segundo adequabilidade da concentração de colesterol total. Os adolescentes nascidos com peso adequado apresentam níveis séricos de colesterol mais altos, quando comparados aos nascidos com baixo peso, embora sem significância estatística.

Constatou-se maior frequência de colesterol total inadequado dentre os adolescentes de família pobre, nos dois períodos, e ao final da adolescência esse escore se comportou como fator de proteção para colesterolemia inadequada (RR=0,77, IC95% 0,63-0,95).

A concentração inadequada de colesterol total entre 17 e 19 anos de idade foi mais frequente para adolescentes com ausência de *catch-up growth*, aleitamento materno por menos tempo e sedentarismo. No entanto, nenhuma dessas diferenças apresenta significância estatística.

Tabela 2- Características sociais, *catch-up growth* e hábitos de vida segundo concentração do colesterol total de adolescentes da Zona da Mata Meridional de Pernambuco. Brasil

Características sociais, <i>catch-up growth</i> e hábitos de vida	Total (n=204)	Colesterol total inadequado (n=109) n (%)	Colesterol total desejável (n=95) n (%)	RR (IC95%)	p ^{QE}
Entre 0 e 6 meses de vida					
Peso ao nascer					
Baixo peso	69 (33,8)	31 (44,9)	38 (55,1)	0,78 (0,58-1,05)	0,082
Adequado	135 (66,2)	78 (57,8)	57 (42,2)	1,00	
Escore de pobreza (ao nascer)					
Muito pobre	64 (31,4)	30 (46,9)	34 (53,1)	0,83 (0,62-1,12)	0,204
Pobre	140 (68,6)	79 (56,4)	61 (43,6)	1,00	
<i>Catch-up growth*</i>					
≤0,67 DP	61 (39,9)	32 (52,5)	29 (47,5)	0,93 (0,69-1,25)	0,621
< 0,67DP	92 (60,1)	52 (56,5)	40 (43,5)	1,00	
Aleitamento materno (dias)^A					
Risco (≤40)	49 (27,7)	29 (59,2)	20 (40,8)	1,20 (0,90-1,61)	0,235
Proteção (> 40)	128 (72,3)	63 (49,2)	65 (50,8)	1,00	
Entre 17 e 19 anos de idade					
Atividade física					
Sedentária	114 (55,9)	65 (57,0)	49 (43,0)	0,86 (0,66-1,12)	0,248
Ativa	90 (44,1)	44 (48,9)	46 (51,1)	1,00	
Consumo de gordura					
Excessivo (>média)	86 (42,2)	40 (46,5)	46 (53,5)	1,00 (0,74-1,35)	0,551
Adequado (Ömédia)	118 (57,8)	55 (46,6)	63 (53,4)	1,00	
Consumo de carboidratos					
Excessivo (>média)	79 (38,7)	42 (53,2)	37 (46,8)	0,99 (0,76-1,30)	0,952
Adequado (Ömédia)	125 (61,3)	67 (53,6)	58 (46,4)	1,00	
Escore de pobreza					
Muito pobre	70 (34,3)	29 (41,4)	41 (58,6)	0,77 (0,63-0,95)	0,013
Pobre	134 (65,7)	80 (59,7)	54 (40,3)	1,00	

Legenda: * - para 51 recém-nascidos não foi possível determinar o *catch-up growth*

^A - para 27 recém-nascidos não foi possível determinar o tempo de aleitamento materno

^{QE} - valor de p pelo teste do Qui quadrado

Na Tabela 3, estão expressas as relações entre dados antropométricos e adequabilidade da concentração de colesterol total. Constatou-se que se comportaram como fatores de risco para inadequação de colesterolemia o aumento do IMC, do índice cintura-altura e da prega cutânea tricipital. Quanto à circunferência abdominal alta, identificou-se associação significante com colesterolemia inadequada, porém sem se constituir em fator de risco. O percentual de gordura corporal alto foi mais frequente dentre adolescentes com aumento da concentração de colesterol total, mas essa associação não apresentou significância estatística.

Tabela 3 - Distribuição de frequência dos dados antropométricos e da bioimpedância elétrica segundo colesterol total de adolescentes, na Zona da Mata Meridional de Pernambuco. Brasil

Dados antropométricos e de bioimpedância elétrica	Total N = 204 n	Colesterol total inadequado (N=109) n (%)	Colesterol total desejável (N=95) n (%)	RR Bruta (IC95%)	p ^Â
IMC					
Alto ($>25\text{kg/m}^2$)	36	26 (72,2)	10 (27,8)	1,46 (1,13-1,88)	0,013
Adequado	168	83 (49,4)	85 (50,6)	1,00	
Circunferência abdominal					
Alta	35	23 (65,7)	12 (34,3)	1,29 (0,97-1,71)	0,137
Adequada	169	86 (50,9)	83 (49,1)	1,00	
Circunferência do pescoço					
Alta	16	11 (68,8)	5 (31,2)	1,32 (0,92-1,89)	0,201
Adequada	188	98 (52,1)	90 (47,9)	1,00	
Índice cintura-altura					
Alto	44	30 (68,2)	14 (31,8)	1,38 (1,07-1,78)	0,027
Adequado	160	79 (49,4)	81 (50,6)	1,00	
Índice cintura-quadril					
Alto	17	11 (64,7)	6 (35,3)	1,23 (0,85-1,80)	0,330
Adequado	187	98 (52,4)	89 (47,6)	1,00	
Prega cutânea tricipital					
Alta	12	10 (83,3)	2 (16,7)	1,62 (1,21-2,16)	0,032
Adequada	192	99 (51,6)	93 (48,4)	1,00	
% gordura corporal*					
Alto	93	56 (60,2)	37 (39,8)	1,27 (0,98-1,65)	0,066
Adequado	110	52 (47,3)	58 (52,7)	1,00	

Legenda: IMC ó índice de massa corpórea

* - para um adolescente não foi possível determinar o percentual de gordura corporal

Â - valor de p pelo teste do Qui quadrado

4.2.4 Discussão

Os adolescentes nascidos com baixo peso apresentavam uma condição de pobreza mais acentuada ao nascer; apresentaram maior frequência de *catch-up growth*; foram amamentados por tempo semelhante ao grupo de peso adequado ao nascer. Na adolescência, esse grupo apresentou uma frequência maior de colesterol total em nível desejável.

Considerando que o baixo peso ao nascer é fator de risco para colesterolemia inadequada e identificando que os adolescentes nessa condição apresentavam mais frequentemente concentrações adequadas de colesterol, leva-nos a admitir que a ausência de associação entre baixo peso ao nascer e maiores níveis séricos de colesterol na adolescência pode ser atribuída a uma melhor adaptação metabólica às condições ambientais, decorrente da plasticidade.

A explicação desses resultados requer que se considere o *continuum* do processo de desenvolvimento. Crianças alimentadas com leite humano recebem um maior aporte de colesterol, com níveis mais elevados de colesterol LDL, o que atua sobre os hepatócitos, promovendo redução da atividade da hidroximetilglutaril-coenzima A redutase (HMGCoA) e, consequentemente, diminuindo a síntese endógena de colesterol, que tende a se manter ao longo da vida, atuando como fator de proteção contra doenças cardiovasculares²⁵⁶²⁷. O aleitamento materno também promove redução da afinidade dos receptores hepáticos de colesterol LDL, mantendo concentrações elevadas de LDL circulantes que atuam favoravelmente na constituição do tecido nervoso, em formação²⁸.

O aleitamento materno ainda atua como fator protetor para doenças cardiovasculares por conter uma variedade de hormônios e peptídeos hormônio-*like*, como o fator de crescimento epidermal, o fator 1 de crescimento insulina-*like* e o fator de crescimento de hepatócitos. Esses hormônios contribuem para o desenvolvimento da microcirculação hepática, para a função fagocitária das células de Kupffer, assim como para a regulação da regeneração hepática²⁹.

Diante dessas evidências, poder-se-ia argumentar que os adolescentes com baixo peso ao nascer e menos frequentemente aleitados poderiam estar expostos a maior risco de hipercolesterolemia, já que foram privados do fator protetor para alterações metabólicas na adolescência e expostos aos riscos do crescimento acelerado³⁰. Todavia constatou-se que adolescentes nascidos com baixo peso tiveram tempo de aleitamento materno semelhante ao daqueles nascidos com peso adequado e mais frequentemente por mais de 40 dias, sugerindo a ação de outros processos contribuintes para colesterolemia adequada.

Na compreensão dos processos envolvidos, há de se considerar que a saúde se desenvolve como um complexo, de forma não linear, em múltiplas dimensões e em múltiplos níveis e fases. Não pode ser completamente entendida através de uma abordagem biomédica tradicional⁷. É preciso considerar que a trajetória da saúde é influenciada por vários fatores, como acesso aos cuidados em saúde, ambiente obesogênico tanto nutricional como relacionado à atividade física, oportunidade de escolarização precoce, letramento, saúde emocional, status social e trabalho seguro, que atuam num *continuum*, promovendo períodos de melhores condições de saúde ou doença⁷.

A pobreza representa uma série de condições ligadas aos diversos fatores responsáveis pela falta de desenvolvimento da saúde, quais sejam sociais, educacionais, de acesso aos cuidados de saúde, emocionais, laborais e de nutrição adequada, podendo ter atuado como restritora a esses adolescentes. Essa restrição contribuiria para a constituição de um fenótipo adaptativo de proteção aos distúrbios metabólicos, o que mantém coerência com a teoria da plasticidade⁷.

Entre o nascimento e a avaliação entre 17 e 19 anos de idade, constatou-se empobrecimento das famílias dos adolescentes, identificada pelo aumento da frequência de famílias classificadas como muito pobres. Foi a partir do empobrecimento que a significância estatística se apresentou, dando força à argumentação. Nossos achados pareceram corroborar com a pesquisa brasileira sobre estado nutricional de crianças e de adultos, para estudo da dinâmica epidemiológica da obesidade. Os autores, ao identificarem maior prevalência de medidas antropométricas normais dentre indivíduos das classes sociais de menor renda e em cidades com Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) mais baixos, consideraram uma situação inesperada e paradoxal. Identificaram melhores condições nutricionais dentre indivíduos com mais baixa renda, especialmente na Região Nordeste³¹. Uma possível explicação para o fato é a prática da agricultura de subsistência pelas famílias de mais baixa renda³², favorecendo uma alimentação natural e redução de consumo de alimentos industrializados, contribuindo para redução dos níveis de colesterol.

No mesmo sentido, revisão sobre a pandemia da obesidade, aponta que os países de baixa e média condição socioeconômica, com Produto Interno Bruto (PIB) baixo, não apresentam aumento da prevalência de obesidade, em contraposição ao que se tem observado em países mais ricos, parecendo que a condição óbvia para a obesidade é a abundância³³.

Diante do aumento secular da obesidade, que se tem constituído um desafio para estudiosos, várias hipóteses têm sido enunciadas para explica-la, na tentativa de buscar solução para o problema. Admite-se que a obesidade, em última análise, resulta de um desequilíbrio entre obtenção e produção de energia e consumo energético, o que envolve diversos mecanismos inter-relacionados. Dentre esses mecanismos, a diminuição da atividade física e o aumento do sedentarismo têm sido apontados^{25,34}.

O exercício físico tem efeito benéfico na redução dos níveis séricos de colesterol e triglicerídeos, pelo aumento da lipase lipoproteína, reduzindo a concentração de triglicerídeos e facilitando o aumento das lipoproteínas HDL, bem como pelo aumento

da insulina, melhorando o metabolismo da glicose³⁵. Pode exercer ação na redução da hipercolesterolemia por mecanismo epigenético, com indução de mudanças na metilação do DNA, o que altera o metabolismo dos adipócitos²⁶.

Identificar que os adolescentes nascidos com baixo peso mantinham mais frequentemente níveis adequados de insulinemia, HOMA-IR , colesterol total, colesterol LDL e triglicerídeos, parece reforçar a plausibilidade da hipótese da plasticidade. O maior nível de pobreza nos adolescentes nascidos com baixo peso parece ser o fator explicativo da ausência de relação entre peso ao nascer e níveis elevados de colesterol, por atuar como restritor.

Este estudo apresentou limitações inerentes a estudos de seguimento por longos períodos. Como condição extraordinária, a coleta desta pesquisa foi realizada após enchentes na região pesquisada, que interferiram no padrão social dos moradores locais com estímulo à evasão para outras áreas. Daí decorreu que, apesar do esforço para localização dos integrantes da coorte, houve um percentual de perdas, porém essas limitações não pareceram comprometer os resultados, já que a partir da análise dessas perdas, comprovou-se que o conjunto de adolescentes era representativo do universo.

Os processos biológicos se revestem de grande complexidade, tendo em vista a diversidade de variáveis envolvidas e suas frequentes alterações. Daí decorre que a identificação dessas variáveis requer acompanhamento direto por meio de instrumentos capazes de captar os detalhes das variações. Os dados, nesse grupo pesquisado, foram obtidos nos primeiros meses de vida e em torno dos 18 anos, impossibilitando espelhar todas as variações sofridas durante os anos de vida, intervenientes no metabolismo do colesterol.

Em conclusão, os resultados apontam que o colesterol acima dos níveis desejáveis na adolescência pode estar relacionado a fatores do início da vida assim como a fatores cuja ação se fez ao longo da vida (pobreza e fatores dela decorrentes). Nesse estudo, os níveis inadequados de colesterol foram mais frequentes nos adolescentes com excesso de peso mostrando a importância do acompanhamento ponderal e da necessidade de se monitorar os níveis séricos do colesterol nesses casos.

4.2.5 Referências

1. Venkitachalam L, Wang K, Porath A, Corbalan R, Hirsch AT, David J, *et al.* Global Variation in the Prevalence of Elevated Cholesterol in Outpatients With Established Vascular Disease or 3 Cardiovascular Risk Factors According to National Indices. *Circulation*. 2012;125:185869.
2. Tolonen H, Keil U, Ferrario M, Evans A, Monica WHO. Prevalence , awareness and treatment of hypercholesterolaemia in 32 populations : results from the WHO MONICA Project. *Int J Epidemiol*. 2005;34(1):181692.
3. Nobre F, Santos RD. Panoramas do controle da hipercolesterolemia e da hipertensão arterial no Brasil. *Rev da Soc Cardiol São Paulo*. 2013;23(2):164.
4. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, *et al.* Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Jan 1;127(1):e60e245.
5. Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H, Schienkiewitz A, Ziese T, Nowossadeck E, *et al.* Prevalence of dyslipidemia among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS 1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013 May;56(5-6):66167.
6. Palinski W, Napoli C. The fetal origins of atherosclerosis : maternal hypercholesterolemia , and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. *FASEB J*. 2002;16:1348660.
7. Halfon N, Larson K, Lu M, Tullis E, Russ S. Lifecourse health development: past, present and future. *Matern Child Health J*. 2014 Feb;18(2):344665.
8. Lane RH, Flozak AS, Ogata ES, Bell GI, Simmons RA. Altered hepatic gene expression of enzymes involved in energy metabolism in the growth-retarded fetal rat. *Pediatr Res*. 1996;39(3):39064.
9. Lane RH, Kelley DE, Gruetzmacher EM, Devaskar SU, Robert H, Gruetzma-EM, *et al.* Uteroplacental insufficiency alters hepatic fatty acid-metabolizing enzymes in juvenile and adult rats. *Am J Physiol Regul Integr Compr Physiol*. 2001;280:183690.
10. Nebendahl C, Fruger R, Görs S, Albrecht E, Martens K, Hennig S, *et al.* Effects on Transcriptional Regulation and Lipid Droplet Characteristics in the Liver of

- Female Juvenile Pigs after Early Postnatal Feed Restriction and Refeeding Are Dependent on Birth Weight. *PLoS One.* 2013;8(11):1619.
11. Godfrey KM, Barker DJP. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr.* 2001 Sep 27;4(2b):611-624.
 12. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med.* 2008;359(1):61-673.
 13. Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG. Predictive adaptive responses and human evolution. *Trends Ecol Evol.* 2005;20(10):527-533.
 14. Lillycrop KA, Burdge GC. Epigenetic mechanisms linking early nutrition to long term health. *Clin Endocrinol Metab.* 2012 Oct;26(5):667-676.
 15. Zealand N, Kingdom U, Gluckman P, Hanson M, Beedle A. Early life events and their consequences for later life disease: a life history and evolutionary perspective. *Am J Hum Biol.* 2007;19(August 2006):1619.
 16. Brasil. Aperfeiçoar as condições de trabalho na cana-de-açúcar Diálogo Social para Humanizar o Trabalho. Brasilia: Secretaria Geral da Presidência da República; 2010. p. 1613.
 17. Leão Filho J, Lira J. Estudo da proporcionalidade corporal de recém-nascidos a termo segundo o índice ponderal de Rohrer e grau de retardo de crescimento intra-uterino. *Cad Saúde Pública.* 2003;19(6).
 18. Morris S, Grantham-McGregor S, Lira P, Assunção A, Aschworth A. Effect of breastfeeding and morbidity on the development of low birthweight term babies in Brazil. *Acta Paediatr.* 1999;88(10):1101-6.
 19. Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, Ward AM. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index : systematic review and meta-analysis. *Br Med J.* 2012;345:e47596-e4774.
 20. Jolliffe C, Janssen I. Development of age-specific adolescent metabolic syndrome criteria that are linked to the adult treatment panel III and International Diabetes Federation criteria. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(8):891-8.
 21. Lohman T. Assessing fat distribution. Advances in body composition assessment: current issues in exercise science. Champaign: Human Kinetics; 1992. p. 57-63.

22. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece M a, Dunger DB. Association between postnatal *catch-up growth* and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ*. 2000 Apr 8;320(7240):967-71.
23. Silva G, Bergamascine R, Rosa M, Melo C, Miranda R, Bara M. Avaliação do nível de atividade física de estudantes de graduação das áreas saúde/biológica. *Rev Bras Med e Esporte*. 2007;13(1):39-642.
24. Alvarez M, Wurgaft F, Salazar M. Mediciones del nivel socioeconómico bajo urbano en familias con lactante desnutrido. *Arch Latinoam Nutr*. 1982;32(3):65-62.
25. Martinez JA. Body-weight regulation: causes of obesity. *Proc Nutr Soc*. 2000 Aug;59(3):337-645.
26. Rönn T, Volkov P, Davegårdh C, Dayeh T, Hall E, Olsson AH, et al. A six months exercise intervention influences the genome-wide DNA methylation pattern in human adipose tissue. *PLoS Genet*. 2013 Jun;9(6):e1003572.
27. Wong WW, Hachey DL, Insull W, Opekuwa R, Klein PD. Effect of dietary cholesterol on cholesterol synthesis in breast-fed and formula-fed infants. *J Lipid Res*. 1993 Aug;34(8):1403-611.
28. Devlin A M, Innis SM, Shukin R, Rioux MF. Early diet influences hepatic hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase and 7alpha-hydroxylase mRNA but not low-density lipoprotein receptor mRNA during development. *Metabolism*. 1998 Jan;47(1):20-66.
29. Wu T-C, Huang I-F, Chen Y-C, Chen P-H, Yang L-Y. Differences in serum biochemistry between breast-fed and formula-fed infants. *J Chinese Med Assoc*; 2011 Nov;74(11):511-65.
30. Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, Kries R. Breast-feeding and childhood obesity-a systematic review. *Int J Relat Metab Disord*. 2004;28:1247-656.
31. Batista Filho M, Miglioli TC, Santos MC dos. Anthropometric normality in adults : the geographical and socio-economic paradox of the nutritional transition in Brazil. *Rev Bras Saude Matern*. 2007;7(4):487-693.
32. Gehben VRF (Coord). Observatorio do Desenvolvimento: monitoramento e avaliação do Programa de Desenvolvimento Sustentável de Territórios Rurais na Zona da Mata Sul de Pernambuco. Recife; 2012 p. 1641.
33. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*; 2011 Aug 27;378(9793):804-614.

34. Martínez-González MA, Martínez JA, Hu FB, Gibney MJ, Kearney J. Physical inactivity, sedentary lifestyle and obesity in the European Union. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999 Nov;23(11):1192-201.
35. Polacow VO, Lancha Júnior AH. Dietas hiperglicídicas: efeitos da substituição isoenergética de gordura por carboidratos sobre o metabolismo de lipídeos, adiposidade corporal e sua associação com atividade física e com o risco de doenças cardiovasculares. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(3):389-400.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ideia que motivou a formação dessa coorte baseou-se nas hipóteses contemporâneas à época, divulgadas por Barker e Hales em 1992, já citadas em mais de 2500 artigos científicos, evidenciando a necessidade de cuidar das doenças prevalentes nos adultos, a partir dos primórdios da vida.

A leitura proporcionada pela procura em conhecer os fatores de risco presentes no início da vida, que poderiam predizer a instalação de doenças durante o desenvolvimento do indivíduo, desvendou-nos um aspecto desconhecido do desenvolvimento da saúde.

A concepção de que a presença de fatores de risco determinaria agravos na saúde do indivíduo na idade adulta e que a única saída seria evitar a instalação desses fatores, foi dando lugar ao conhecimento da complexidade dos sistemas orgânicos. Par a passo foi sendo revelada a fragilidade dos instrumentos que captam e caracterizam as variáveis preconcebidas e a incapacidade de avaliação dos números apresentados pelos métodos analíticos com a apresentação de resultados que explicam o conjunto do processo. O desapontamento do determinismo das associações dos fatores de risco com as doenças, minha visão inicial da pesquisa, foi dando lugar ao otimismo da possibilidade de agir sobre as janelas de plasticidade durante o curso de vida e não ver eclodir um desfecho vaticinado.

Os artigos prenunciavam aos nascidos com baixo peso, com crescimento acelerado nos primeiros meses, o desenvolvimento de obesidade e dos distúrbios metabólicos durante a vida. No entanto, esse grupo não revelou o caráter determinístico da hipótese de programação fetal, mas, sim, uma aparente adaptação aos fatores ambientais, sem o excesso de peso e as alterações no metabolismo dos lipídeos que poderiam ser esperadas. Igualmente, eles apresentavam, como também o grupo de peso adequado ao nascer, um equilíbrio nas funções orgânicas, excetuando níveis de colesterol acima dos desejáveis pelas instituições que definem limites de normalidade.

Surgiu então a indagação sobre quais fatores estariam influenciando esse resultado, pois as variáveis estudadas, como primariamente se destinavam a comparar esses dois grupos, não permitiam comparações com dados de outras populações em outras situações.

Um fator, com inegável influência, presente nos critérios de inclusão na coorte, é a pobreza. A abundância de alimentos parece ser uma condição *sine qua non* para o surgimento dos distúrbios como evidenciado em outras situações, como a de cubanos, que, durante o embargo econômico dos EUA, apresentaram diminuição expressiva dos distúrbios de lipídeos.

Seria um argumento bizarro defende-la como caminho para solucionar distúrbios metabólicos gerados pelo excesso de alimentação, entretanto ela pode ser entendida como um indício da necessidade de controle da nutrição ofertada à população quando ela passa, sem uma educação adequada, a usufruir de uma melhor condição econômica, e consumir alimentos inadequados. No entanto, outro aspecto merece atenção, qual seja o questionamento dos valores séricos determinados como objetivos para a população.

Carecem de maior embasamento científico e determinam resultados financeiros muito atraentes para as indústrias produtoras de medicamentos relacionados. Tomando como exemplo a diminuição dos valores máximos de colesterol-LDL para 100mg/dL, com base no estudo JUPITER, fez aumentar o número de usuários das estatinas de 13 milhões para 36 milhões nos EUA.

A participação na pesquisa trouxe grande admiração pela equipe que a desenvolveu, pela capacidade científica e humana demonstrada e pela determinação no enfrentamento das dificuldades para realizar estudo dessa magnitude em nossa região, conseguindo, além de tudo, conquistar e beneficiar a população envolvida no processo. Para além do esforço físico dispendido, esteve o benefício social que deve marcar as pesquisas na área de saúde.

Foi nessa linha de benefício acadêmico e social que é plausível considerar uma nova interpretação do IMC, um índice de fácil obtenção, como indicador de agravos à saúde em fases iniciais. Esse achado de nossa pesquisa pode constituir um importante instrumento para os pediatras e clínicos na prevenção do desenvolvimento de doenças. Assim também a constatação de que o colesterol sérico, uma das primeiras alterações metabólicas surgidas nesses adolescentes, aponta para um indicativo precoce de distúrbios na idade adulta que merece novas pesquisas.

As ações, que podem mudar a prevalência crescente de obesidade, devem ser direcionadas à população com um todo; devem estar centradas em ampliar o empoderamento quanto aos processos envolvidos nas origens da saúde e da doença. Para tanto exigem a atuação dos governantes, de profissionais que promovem educação, atividade física, bem como dos profissionais de saúde que orientam diretamente cada

indivíduo, todos municiados das informações científicas mais seguras, envolvidos na promoção da saúde e na qualidade de vida da população.

REFERÊNCIAS

- ADDO, O. Y.; STEIN, A. D.; FALL, C. H.; *et al.* Maternal height and child growth patterns. **Journal of Pediatrics**, v. 163, n. 2, p. 549654, 2013.
- ALLEN, M. C. Assessment of gestational age and neuromaturation. **Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews**, v. 11, n. 1, p. 21633, 2005.
- ALVAREZ, M.; WURGAFT, F.; SALAZAR, M. Mediciones del nivel socioeconómico bajo urbano en familias con lactante desnutrido. **Archives Latinoamerican of Nutrition**, v. 32, n. 3, p. 6506662, 1982.
- ARENZ, S.; RUCKERL, R.; KOLETZTO, B.; KRIES, R. Breast-feeding and childhood obesity-a systematic review. **International Journal of Related Metabolism Disorders**, v. 28, p. 124761256, 2004.
- ASHWELL, M.; BROWNING, L. M.; ASSOCIATES, A.; STREET, A.; OX, O. The increasing importance of waist-to-height ratio cardiometabolic risk : A Plea for Consistent Terminology to Assess. **The Open Obesity Journal**, v. 44, n. 0, p. 70677, 2011.
- BARKER, D. J. The intrauterine origins of cardiovascular and obstructive lung disease in adult life. **Journal of Real College of Physicians**, v. 25, n. 2, p. 1296131, 1991.
- BATESON, P.; BARKER, D.; CLUTTON-BROCK, T.; *et al.* Developmental plasticity and human health. **Nature**, v. 430, n. 6998, p. 419621, 2004.
- BAYOL, S. A; SIMBI, B. H.; STICKLAND, N. C. A maternal cafeteria diet during gestation and lactation promotes adiposity and impairs skeletal muscle development and metabolism in rat offspring at weaning. **The Journal of Physiology**, v. 567, n. Pt 3, p. 951661, 2005.

BELKACEMI, L.; NELSON, D. M.; DESAI, M.; ROSS, M. G. Maternal undernutrition influences placental-fetal development. **Biology of Reproduction**, v. 83, n. 3, p. 3256-31, 2010.

BELTRAND, J.; NICOLESCU, R.; KAGUELIDOU, F.; VERKAUSKIENE, R.; SIBONY, O. *Catch-up growth* following fetal growth restriction promotes rapid restoration of fat mass but without metabolic consequences at one year of age. **PLoS ONE**, v. 4, n. 4, p. E53436-E5350, 2009.

BENYSHEK, D. C.; WATSON, J. T. Exploring the thrifty genotype× food-shortage assumptions: a cross-cultural comparison of ethnographic accounts of food security among foraging and agricultural societies. **American Journal of Physical Anthropology**, v. 131, n. 1, p. 120-66, 2006.

BOERSMA, B.; WIT, J. M. Catch-up growth. **Endocrine Reviews**, v. 18, n. 5, p. 646-61, 1997.

BOGDARINA, I.; WELHAM, S.; KING, P. J.; BURNS, S. P.; CLARK, A. J. L. Europe PMC Funders Group Epigenetic modification of the renin-angiotensin system in the fetal programming of hypertension. **Circulation Research**, v. 100, n. 4, p. 520-526, 2007.

BOURET, S. G. Neurodevelopmental actions of leptin. **Brain Research**, v. 1350, p. 26-9, 2010.

BRASIL. **Aperfeiçoar as condições de trabalho na cana-de-açúcar: Diálogo social para humanizar o trabalho**, 2010. Brasília: Secretaria Geral da Presidência da República.

BRASIL. Uma análise da situação de saúde no Brasil. 2006. Brasília: Ministério da Saúde.

CARDOSO-DEMARTINI, A. D. A.; BAGATIN, A. C.; SILVA, R. P. G. V. C.; BOGUSZEWSKI, M. C. S. Crescimento de crianças nascidas prematuras. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 55, n. 8, p. 534-540, 2011.

CHRISTIAN, P.; STEWART, C. P. Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease. **The Journal of Nutrition**, v. 140, p. 4376-445, 2010.

CHU, L.; RETNAKARAN, R.; ZINMAN, B.; HANLEY, A. J. G.; HAMILTON, J. K. Impact of maternal physical activity and infant feeding practices on infant weight gain and adiposity. **International Journal of Endocrinology**, v. 2012, p. 293821, 2012.

CONLEY, D.; STRULLY, K. W. K.; BENNETT, N. G.; BENETT, N. Twin differences in birth weight: the effects of genotype and prenatal environment on neonatal and post-neonatal mortality. **Economics and Human Biology**, v. 4, n. 2, p. 151-183, 2006.

DESAI, M.; BABU, J.; ROSS, M. G. Programmed metabolic syndrome : prenatal undernutrition and postweaning overnutrition. **The American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 293, p. R2306-R2314, 2007.

DESAI, M.; BEALL, M.; ROSS, M. G. Developmental origins of obesity: programmed adipogenesis. **Current Diabetes Reports**, v. 13, n. 1, p. 27-33, 2013.

DESAI, M.; GAYLE, D.; BABU, J.; ROSS, M. G. Programmed obesity in intrauterine growth-restricted newborns: modulation by newborn nutrition. **The American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 288, p. R916-R96, 2005.

DESAI, M.; GAYLE, D.; BABU, J.; ROSS, M. G. The timing of nutrient restriction during rat pregnancy/ lactation alters metabolic syndrome phenotype. **American Journal of Obstetric and Gynecology**, v. 29, n. 3, p. 213-218, 2009.

DESAI, M.; ROSS, M. G. Fetal programming of adipose tissue: effects of intrauterine growth restriction and maternal obesity/high-fat diet. **Seminars in Reproductive Medicine**, v. 29, n. 3, p. 237-45, 2011.

DJIANE, J.; ATTIG, L. Role of leptin during perinatal metabolic programming and obesity. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 59 Suppl 1, n. 1, p. 55-63, 2008.

DURÁN, P. Nutrición temprana y enfermedades en la edad adulta : acerca de la hipótesis de Barker. **Archivos Argentinos de Pediatría**, v. 102, n. 1, p. 26634, 2004.

ERIKSSON, M.; TYNELIUS, P.; RASMUSSEN, F. Associations of birthweight and infant growth with body composition at age 15 -the COMPASS study. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 22, n. 4, p. 379688, 2008.

FARIA, F. R.; FARIA, E. R.; CECON, R. S.; *et al.* Body fat equations and electrical bioimpedance values in prediction of cardiovascular risk factors in eutrophic and overweight adolescents. **International Journal of Endocrinology**, v. ID 501638, p. 16 10, 2013.

FIGUERAS, F.; GARDOSI, J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 204, n. 4, p. 2886300, 2011.

FORSDAHL, A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? **British Journal of Preventive and Social Medicine**, v. 31, p. 91695, 1977.

FU, Q.; YU, X.; CALLAWAY, C. W.; LANE, R. H.; MCKNIGHT, R. A. Epigenetics: intrauterine growth retardation (IUGR) modifies the histone code along the rat hepatic IGF-1 gene. **FASEB journal**, v. 23, n. 8, p. 2438649, 2009.

GEHBEN, V. R. F. (Coord). **Observatorio do Desenvolvimento: monitoramento e avaliação do Programa de Desenvolvimento Sustentável de Territórios Rurais na Zona da Mata Sul de Pernambuco**. Recife, 2012.

GILBERT-BARNESS, E. Teratogenic causes of malformations. **Annals of Clinical and Laboratory Science**, v. 40, n. 2, p. 996114, 2010.

GLUCKMAN, P. D.; HANSON, M. A.; COOPER, C.; THORNBURG, K. L. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 1, p. 61673, 2008.

GLUCKMAN, P. D.; HANSON, M. A.; SPENCER, H. G. Predictive adaptive responses and human evolution. **Trends in Ecology and Evolution**, v. 20, n. 10, p. 5276533, 2005.

GLUCKMAN, P. D.; HANSON, M. A.; SPENCER, H. G.; BATESON, P. Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the interpretation of empirical studies. **Proceedings. Biological Sciences**, v. 272, n. 1564, p. 67167, 2005.

GLUCKMAN, P.; HANSON, M. The development origins of the metabolic syndrome. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 15, p. 1836187, 2004.

GLUCKMAN, P.; HANSON, M.; BEEDLE, A. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. **American Journal of Human Biology**, v. 19, p. 1619, 2007.

GONÇALVES, F. C. L. S. P.; AMORIM, R. J. M.; EICKMANN, S. H.; LIRA, P. I. C.; LIMA, M. C. The influence of low birth weight body proportionality and postnatal weight gain on anthropometric measures of 8-year-old children: a cohort study in Northeast Brazil. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. Epub ahead, 2014.

GOULART, F. A. A. **Doenças crônicas não transmissíveis:** estratégias de controle e desafios para os sistemas de saúde. Brasilia: Ministerio da Saude e Organização Pan-Americana de Saúde, 2011.

GUILLOTEAU, P.; ZABIELSKI, R.; HAMMON, H. M.; METGES, C. C. Adverse effects of nutritional programming during prenatal and early postnatal life, some aspects of regulation and potential prevention and treatments. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 60, n. Suppl 3, p. 17635, 2009.

HALES, C.; BARJER, D.; CLARK, P.; *et al.* Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. **British Medical Journal**, v. 303, p. 101961022, 1991.

HALFON, N.; LARSON, K.; LU, M.; TULLIS, E.; RUSS, S. Lifecourse health development: past, present and future. **Maternal and Child Health Journal**, v. 18, n. 2, p. 344665, 2014.

- HANSON, M.; GODFREY, K. M.; LILLYCROP, K. A; BURDGE, G. C.; GLUCKMAN, P. D. Developmental plasticity and developmental origins of non-communicable disease: theoretical considerations and epigenetic mechanisms. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, v. 106, n. 1, p. 272680, 2011.
- HOFMAN, P. L.; REGAN, F.; JACKSON, W. E.; *et al.* Premature birth and later insulin resistance. **The New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 21, p. 2179686, 2004.
- HOLZHAUER, S. et al. Effect of birth weight and postnatal weight gain on body composition in early infancy: The Generation R Study. **Early human development**, v. 85, n. 5, p. 285690, maio. 2009.
- HORNBERGER, L. K. Maternal diabetes and the fetal heart. **Heart**, v. 92, n. 8, p. 1019621, 2006.
- HUXLEY, R.; NEIL, A.; COLLINS, R. Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? **Lancet**, v. 360, n. 9334, p. 659665, 2002.
- JAMISON, D.; BREMAN, J.; MEASHAN, A.; *et al.* **Disease control priorities in developing countries**. Disease Control Priorities Project. 2nd ed. Washington DC: The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank Group, 2006.
- JOLLIFFE, C.; JANSSEN, I. Development of age-specific adolescent metabolic syndrome criteria that are linked to the adult treatment panel III and International Diabetes Federation criteria. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 49, p. 8916898, 2007.
- KEHINDE, O.; NJOKANMA, O.; OLANREWAJU, D. Parental socioeconomic status and birth weight distribution of Nigerian term newborn babies. **Niger Journal of Paediatrics**, v. 40, n. 3, p. 2996302, 2013.
- KERMACK, W. O.; MCKENDRICK, A. G.; MCKENLAY, P. L. Death-rates in Great Britain and Sweden: expression of specific mortality rates as products of two factors, and some consequences thereof. **Journal of Hygiene**, v. XXXIV, n. 4, p. 4336457, 1934a.

KERMACK, W. O.; MCKENDRICK, A. G.; MCKENLAY, P. L. Death rates in Great Britain and Sweden. **The Lancet**, v. March 31, p. 6986703, 1934b.

KRAMER, M. S. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 65, n. 5, p. 6636737, 1987.

KUMAR, P. U.; RAMALAXMI, B. A.; VENKIAH, K.; SESIKERAN, B. Effect of maternal undernutrition on human foetal pancreas morphology in second trimester of pregnancy. **Indian Journal of Medical Research**, v. 137, n. 2, p. 3026307, 2013.

LAKSHMY, R. Metabolic syndrome: role of maternal undernutrition and fetal programming. **Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders**, v. 14, n. 3, p. 229640, 2013.

LEIBOWITZ, S. F.; CHANG, G.-Q.; DOURMASHKIN, J. T.; *et al.* Leptin secretion after a high-fat meal in normal-weight rats: strong predictor of long-term body fat accrual on a high-fat diet. **American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism**, v. 290, n. 2, p. E258667, 2006.

LEITCH, I. Growth and health. **International Journal of Epidemiology**, v. 30, n. 2, p. 2126216, 2001.

LEON, D. A.; LITHELL, H. O.; VÄGERÖ, D.; *et al.* Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29. **British Medical Journal**, v. 317, n. 7153, p. 24165, 1998.

LUMEY, L. H.; POPPEL, F. W. A. VAN. The Dutch Famine of 1944-45 as a human laboratory : changes in the early life environment and adult health. In: L. Lumey; A. Vaiserman (Eds.); **Early Life Nutrition and Adult Health and Development**. p.596 76, 2013. London: Nova Science Publishers.

MCCARTON, C.; WALLACE, I.; DIVON, M.; VAUGHAN, H. J. Cognitive and neurologic development of the premature, small for gestacional age infant though age 6: Comparison by birth weight and gestacional age. **Pediatrics**, v. 98, n. 1167-1178, 1996.

MCMILLEN, I.; ROBINSON, J. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. **Physiology Review**, v. 85, p. 571-633, 2005.

MERICQ, V.; ONG, K. K.; BAZAES, R.; *et al.* Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children. **Diabetologia**, v. 48, n. 12, p. 2609-614, 2005.

MORRIS, S.; GRANTHAM-MCGREGOR, S.; LIRA, P.; ASSUNÇÃO, A.; ASCHWORTH, A. Effect of breastfeeding and morbidity on the development of low birthweight term babies in Brazil. **Acta Paediatrica**, v. 88, p. 1101-61106, 1999.

MUTHAYYA, S. Maternal nutrition & low birth weight - what is really important ? **Indian Journal of Medical Research**, v. 130, p. 600-608, 2009.

NAFIU, O. O.; BURKE, C.; LEE, J.; *et al.* Neck circumference as a screening measure for identifying children with high body mass index. **Pediatrics**, v. 126, n. 2, p. e306-610, 2010.

NEEL, J. V. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by progress? **American Journal of Human Genetics**, v. 14, n. 4, p. 353-6362, 1962.

OECD. **Health at a Glance 2011: OECD Indicators**. Golan: OECD, 2011.

OGDEN, C. L.; LI, Y.; FREEDMAN, D. S.; BORRUD, L. G.; FLEGAL, K. M. Smoothed percentage body fat percentiles for U.S. children and adolescents, 1999-2004. **National Health Statistics Reports**, , n. 43, p. 167, 2011.

ONG, K. E. N. K.; LOOS, R. J. F. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity : Systematic reviews and hopeful suggestions. **Acta Paediatrica**, v. 95, p. 904-6908, 2006.

ONG, K. K.; DUNGER, D. B. Birth weight, infant growth and insulin resistance. **European Journal of Endocrinology**, v. 151 Suppl, p. U131-69, 2004.

ONG, K.; AHMED, M.; EMMETT, P.; PREECE, M.; DUNGER, D. Association between postnatal *catch-up growth* and obesity in childhood: prospective cohort study. **British Medical Journal**, v. 320, p. 967-6971, 2000.

ONG, K.; DUNGER, D. B.; ZEGHER, F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 6, p. 215362158, 2014.

PARLEE, S. D.; MACDOUGALD, O. A. Maternal nutrition and risk of obesity in offspring: The Trojan horse of developmental plasticity. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1842, n. 3, p. 4956506, mar. 2014.

PEREZ-PEREIRA, M.; FERNANDEZ, P.; GÓMEZ-TAIBO, M.; *et al.* Neurobehavioral development of preterm and full term children : Biomedical and environmental influences. **Early Human Development**, v. 89, n. 6, p. 4016409, 2013.

PICO, C.; PALOU, A. Perinatal programming of obesity : an introduction to the topic. **Frontiers in Physiology**, v. 4, n. September, p. 201162013, 2013.

PISCHON, T.; BOEING, H.; HOFFMANN, K.; *et al.* General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. **The New England journal of medicine**, v. 359, n. 20, p. 2105620, 2008.

PLAGEMANN, A.; HARDER, T.; SCHELLONG, K.; SCHULZ, S.; STUPIN, J. H. Early postnatal life as a critical time window for determination of long-term metabolic health. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 26, n. 5, p. 6416653, 2012.

PRADER, A.; TANNER, J.; HARNACK, G. Catch-up growth following illness or starvation. An example of developmental canalization in man. **Journal of Pediatrics**, v. 62, p. 646659, 1963.

PUJADAS, E.; FEINBERG, A. P. Regulated noise in the epigenetic landscape of development and disease. **Cell**, v. 148, n. 6, p. 1123631, 2012.

RELTON, C. L.; SMITH, G. D. Is epidemiology ready for epigenetics? **International Journal of Epidemiology**, v. 41, n. 1, p. 569, 2012.

RENCHER, A. C. **Methods of Multivariate Analysis**. 2nd ed. New York: Wiley Interscience Publication, 2005.

ROTTEVEEL, J.; WEISSENBRUCH, M. M. VAN; TWISK, J. W. R.; DELEMARRE-VAN DE WAAL, H. A. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. **Pediatrics**, v. 122, n. 2, p. 313621, 2008.

SAMUELSSON, A.-M.; MATTHEWS, P. A; ARGENTON, M.; *et al.* Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming. **Hypertension**, v. 51, n. 2, p. 383692, 2008.

SILVA, G.; BERGAMASCINE, R.; ROSA, M.; *et al.* Avaliação do nível de atividade física de estudantes de graduação das áreas saúde/biológica. **Revista Brasileira de Medicina e Esporte**, v. 13, p. 39642, 2007.

SILVEIRA, P. P.; PORTELLA, A. K.; GOLDANI, M. Z.; BARBIERI, M. A. Developmental origins of health and disease (DOHaD). **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 6, p. 4946504, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus - Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. Rio e Janeiro, 2007.

SPENCER, N. Weighing the evidence: how is birthweight determined? **Oxford**, 2003.

SUHAG, A.; BERGHELLA, V. Intrauterine Growth Restriction (IUGR): etiology and diagnosis. **Current Obstetrics and Gynecology Reports**, v. 2, n. 2, p. 1026111, 2013.

SUN, B.; PURCELL, R. H.; TERRILLION, C. E.; *et al.* Maternal high-fat diet during gestation or suckling differentially affects offspring leptin sensitivity and obesity. **Diabetes**, v. 61, n. 11, p. 2833641, 2012.

SYMONDS, M. E.; MENDEZ, M. A; MELTZER, H. M.; *et al.* Early life nutritional programming of obesity: mother-child cohort studies. **Annals of Nutrition & Metabolism**, v. 62, n. 2, p. 137645, 2013.

SYMONDS, M. E.; POPE, M.; SHARKEY, D.; BUDGE, H. Adipose tissue and fetal programming. **Diabetologia**, v. 55, n. 6, p. 15976606, 2012.

- THOMAS, E. L.; AL SAUD, N. B.; DURIGUEL, G.; FROST, G.; BELL, J. D. The effect of preterm birth on adiposity and metabolic pathways and the implications for later life. **Clinical Lipidology**, v. 7, n. 3, p. 2756288, 2012.
- UTHAYA, S.; THOMAS, E. L.; HAMILTON, G.; *et al.* Altered adiposity after extremely preterm birth. **Pediatric Research**, v. 57, n. 2, p. 2116215, 2005.
- VASCONCELOS, F. A. G. Um perfil de Nelson Chaves e da sua contribuição à nutrição em saúde pública no Brasil. **Cadernos de Saude Pública**, v. 17, n. 6, p. 15056 1518, 2001.
- VICCKERS, M.; GLUCKMAN, P.; COVENY, A.; *et al.* Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. **Endocrinology**, v. 146, p. 421164216, 2005.
- WADDINGTON, C. Canalization of development and genetic assimilation of acquired characters. **Nature**, v. 183, p. 165461655, 1959.
- WALTON, A.; HAMMOND, J. The maternal effects on growth and conformation in Shire horse-Shetland pony crosses. **Proceedings of Royal Society**, v. 125, p. 3116335, 1938.
- WANG, G.; WALKER, S. O.; HONG, X.; BARTELL, T. R.; WANG, X. Epigenetics and early life origins of chronic noncommunicable diseases. **Journal of Adolescent Health**, v. 52, n. 2, p. S146S21, 2013.
- WARDLAY, T.; BLANC, A.; ZUPAN, J.; AHMAN, E. **Low birthweight - country, regional and global estimates**. New York: UNICEF and WHO, 2004, .
- WEAVER, I.; CERVONI, N.; CHAMPAGNE, F.; D'ALESIO, A.; SHARMA, S. Epigenetic progamming by maternal behavior. **Nature Neurosciences**, v. 7, p. 8476 854, 2004.
- WELLS, J. C. K. A critical appraisal of the predictive adaptive response hypothesis. **International Journal of Epidemiology**, v. 41, n. 1, p. 229635, 2012.
- WELLS, J. C. K. Historical cohort studies and the early origins of disease hypothesis : making sense of the evidence. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 68, p. 1796188, 2009.

WELLS, J. C. K. The Thrifty phenotype : an adaptation in growth or metabolism ?
American Journal of Nutrition, v. 75, p. 65675, 2011.

WHO. **Physical status:** the use and interpretation of anthropometryc. Geneve, 1995.

WILCOX, A. On the importance-and the unimportance-of birthweight. **International Journal of Epidemiology**, v. 30, p. 123361241, 2001.

YEUNG, M. Y. Postnatal growth, neurodevelopment and altered adiposity after preterm birth-from a clinical nutrition perspective. **Acta Pediatrica**, v. 95, p. 9096917, 2006.

APÊNDICES

Apêndice A - Questionário sobre o domicílio e caracterização socioeconômica

SECÇÃO I – IDENTIFICAÇÃO DO DOMICÍLIO

1.	Nº do Questionário (deverá ser o mesmo da pesquisa ENSUZI)	
2.	Município _____	
3.	Nome do adolescente: _____	
4.	Nome da mãe: _____	
5.	Há quanto tempo (anos) a família vive aqui?	
	<input type="checkbox"/> 1 menos de 1 ano <input type="checkbox"/> 2 1 a 5 anos <input type="checkbox"/> 3 mais de 5 anos	
(SE A RESPOSTA FOI <u>01</u> OU <u>02</u>, SABER A PROCEDÊNCIA):		
6.	Procedência	
	<input type="checkbox"/> 1 do mesmo município (área urbana) <input type="checkbox"/> 2 do mesmo município (área rural) <input type="checkbox"/> 3 de outro município (área urbana) <input type="checkbox"/> 4 de outro município (área rural) <input type="checkbox"/> 8 Não se aplica (a família vive no município há mais de 5 anos)	
Endereço _____		
Ponto de referência _____		
Nome do entrevistado _____		Telefone _____
Data da entrevista _____ / _____ / 2011		
Entrevistador _____		

Supervisor de campo			
1 TOTAL DE PESSOAS:			
2 TIPO DE MORADIA:			
<input type="checkbox"/> 1 Casa <input type="checkbox"/> 2 Apartamento <input type="checkbox"/> 3 Quarto/Cômodo		<input type="checkbox"/> 4 Outro: <hr/>	
3 REGIME DE OCUPAÇÃO:			
<input type="checkbox"/> 1 Própria, já paga <input type="checkbox"/> 2 Própria, em aquisição <input type="checkbox"/> 3 Cedida <input type="checkbox"/> 4 Alugada		<input type="checkbox"/> 5 Invadida <input type="checkbox"/> 6 Outro: <hr/>	
4 PAREDES:			
<input type="checkbox"/> 1 Alvenaria/Tijolo <input type="checkbox"/> 2 Taipa com reboco <input type="checkbox"/> 3 Taipa sem reboco		<input type="checkbox"/> 4 Tijolo + Taipa <input type="checkbox"/> 5 Madeira <input type="checkbox"/> 6 Outro: <hr/>	
5 PISO:			
<input type="checkbox"/> 1 Cerâmica/ Lajota <input type="checkbox"/> 2 Madeira <input type="checkbox"/> 3 Cimento		<input type="checkbox"/> 4 Terra (barro) <input type="checkbox"/> 5 Outro: <hr/>	
6 COBERTURA:			
<input type="checkbox"/> 1 Laje de concreto <input type="checkbox"/> 2 Telha de barro		<input type="checkbox"/> 3 Telha de amianto (Brasilit) <input type="checkbox"/> 4 Outro: <hr/>	
7 ABASTECIMENTO DE ÁGUA:			
Com canalização interna <input type="checkbox"/> 1 Rede geral <input type="checkbox"/> 2 Poço ou nascente <input type="checkbox"/> 3 Cisterna <input type="checkbox"/> 4 Cacimba <input type="checkbox"/> 5 Outro:		Sem canalização interna <input type="checkbox"/> 6 Rede geral <input type="checkbox"/> 7 Poço ou nascente <input type="checkbox"/> 8 Chafariz <input type="checkbox"/> 9 Cisterna <input type="checkbox"/> 10 Cacimba <input type="checkbox"/> 11 Outro: <hr/>	
8 TRATAMENTO DA ÁGUA DE BEBER:			
<input type="checkbox"/> 1 Fervida <input type="checkbox"/> 2 Filtrada <input type="checkbox"/> 3 Coada		<input type="checkbox"/> 4 Sem tratamento <input type="checkbox"/> 5 Mineral <input type="checkbox"/> 6 Outro: <hr/>	
9 BANHEIRO (SANITÁRIO):			
<input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não		SE SIM, QUEM USA <input type="checkbox"/> 1 A família <input type="checkbox"/> 2 Coletivo	<input type="checkbox"/> 8 NSA (Não tem banheiro)
10 DESTINO DOS DEJETOS:			
<input type="checkbox"/> 1 Rede geral <input type="checkbox"/> 2 Fossa com tampa <input type="checkbox"/> 3 Fossa rudimentar (sem tampa) <input type="checkbox"/> 4 Cursos d'água <input type="checkbox"/> 5 Céu aberto		<input type="checkbox"/> 6 Outro: <hr/>	

11	DESTINO DO LIXO:					
	1	Coletado	3	Queimado	5	Depositado em caçamba para coleta
	2	Enterrado	4	Terreno baldio	6	Outro: _____

12	CÔMODOS:	Total	<input type="text"/>	Servindo de dormitório	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Cozinha independente	1	Sim	<input type="text"/>	2	Não

13	ILUMINAÇÃO ELETRICA	1	Tem	2	Não tem	
14	RÁDIO/SOM	1	Tem	2	Não tem	
15	TELEVISÃO - CORES	1	Tem	2	Não tem	
16	TELEVISÃO - PRETO E BRANCO	1	Tem	2	Não tem	
17	GELADEIRA / FREEZER	1	Tem	2	Não tem	
18	FOGÃO À GÁS	1	Tem	2	Não tem	
19	LIQUIDIFICADOR	1	Tem	2	Não tem	
20	FERRO ELÉTRICO	1	Tem	2	Não tem	
21	VENTILADOR	1	Tem	2	Não tem	
22	BICICLETA	1	Tem	2	Não tem	
23	MOTO	1	Tem	2	Não tem	
24	ANTENA PARABÓLICA	1	Tem	2	Não tem	
25	TELEFONE CELULAR	1	Tem	2	Não tem	
26	TELEFONE FIXO	1	Tem	2	Não tem	
27	CARRO	1	Tem	2	Não tem	
28	VÍDEO/ DVD	1	Tem	2	Não tem	
29	COMPUTADOR	1	Tem	2	Não tem	

30	RENDA FAMILIAR MENSAL:	
Pessoas que trabalharam/ receberam no mês anterior ao da Pesquisa		
Nº de ordem	NOME (1º Nome)	R\$
TOTAL MENSAL:		R\$ __

31	A RENDA É:				
	<input type="checkbox"/> 1 Total	<input type="checkbox"/> 2 Parcial	<input type="checkbox"/> 3 Sem	<input type="checkbox"/> 9 Ignorada	
32	Recebeu alguma contribuição em dinheiro de pessoas não moradoras do domicílio NO ÚLTIMO MÊS? (parentes, ex-cônjuges, amigos, etc)				
	<input type="checkbox"/> 1 Sim	<input type="checkbox"/> 2 Não	Se SIM: <u>Quanto:</u> R\$ <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 00		
33	Pediu emprestado a alguém de fora para completar as despesas da casa, no último mês?				
	<input type="checkbox"/> 1 Sim	<input type="checkbox"/> 2 Não	Se SIM: <u>Quanto:</u> R\$ <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 00		

34 PESSOAS NA FAMÍLIA:

- a. Crianças menores de 5 anos:
 b. Pessoas igual ou maior a 5 anos:

35 A família está inscrita no PROGRAMA BOLSA FAMÍLIA (PBF)?

- 1 Sim, comprovado 2 Sim, informado 3 Não

36 SE SIM, quanto recebeu no último mês?

R\$

--	--	--

0	0	0
---	---	---

 Ainda não recebeu

8	8	8
---	---	---

 NSA (Não está inscrita)

9	9	9
---	---	---

 se

37 O que você, normalmente, faz com sua renda mensal?

- 1 **Comprou alimentos**
 2 Pagou aluguel
 3 Pagou transporte
 4 Comprou remédios
 5 Comprou roupas

- 6 Lazer
 7 Paga dívidas/prestações
 8 Poupa um pouco
 9 Outros

Apêndice B ó Recordatório alimentar

AGORA VAMOS FALAR SOBRE ALIMENTAÇÃO. O QUE NOS INTERESSA É SABER COMO TEM SIDO SUA ALIMENTAÇÃO NESTE ÚLTIMO ANO. VOU LISTAR OS NOMES DE ALGUNS ALIMENTOS E PEÇO QUE ME DIGA SE COMEU ESSES ALIMENTOS E QUANTAS VEZES. POR EXEMPLO: COMEU ARROZ? QUANTAS VEZES?

1.	Arroz	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
2.	Feijão	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
3.	Macarrão	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
4.	Farinha de mandioca	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
5.	Pão branco	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
6.	Pão feito em casa	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
7.	Pão integral	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
8.	Bolacha doce ou recheada	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
9.	Bolacha salgada	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
10.	Bolo	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
11.	Chips, salgadinhos	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
12.	Batata frita ou batata chips	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
13.	Batata cozida	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
14.	Aipim	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
15.	Pipoca	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
16.	Lentilha, ervilha, grão de bico	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
17.	Alface	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
18.	Couve	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
19.	Laranja ou Tangerina	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
20.	Banana	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
21.	Mamão ou Papaia	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
22.	Maçã	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
23.	Melancia ou melão	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
24.	Abacaxi	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
25.	Abacate	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
26.	Manga	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
27.	Morango	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
28.	Uva	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
29.	Pêssego	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
30.	Goiaba	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
31.	Pêra	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
32.	Tomate	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
33.	Chuchu	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
34.	Abóbora	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
35.	Pepino ao natural	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
36.	Vagem	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
37.	Cenoura	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
38.	Beterraba	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
39.	Ovos	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A

40.	Leite integral	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
41.	Leite desnatado	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
42.	Iogurte	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
43.	Queijo	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
44.	Manteiga/Margarina	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
45.	Carne de boi/vaca	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
46.	Carne de porco	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
47.	Frango	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
48.	Peixe fresco	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
49.	Camarão	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
50.	Bauru ou Cheesburguer	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
51.	Presunto ou mortadela	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
52.	Salsicha ou lingüiça	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
53.	Cachorro quente	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
54.	Pizza	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
55.	Maionese	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
56.	Salgados como quibe,pastel, empada, etc.	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
57.	Sorvete/picolé	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
58.	Açúcar	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
59.	Balas	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
60.	Chocolate em pó ou Nescau	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
61.	Chocolate em barra ou bombom	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
62.	Pudim ou doces	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
63.	Refrigerante normal	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
64.	Refrigerante light	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
65.	Café	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
66.	Sucos da fruta ou polpa	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
67.	Sucos artificiais	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
68.	Cerveja	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
69.	Vinho	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
70.	Outras bebidas alcoólicas	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
71.	Alho	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
72.	Cebola	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
73.	Vísceras	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
74.	Peixe enlatado	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
75.	Carnes conservadas em sal como carne seca, charque, bacalhau	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A
76.	Alimentos enlatados como ervilha, azeitona, palmito	(0) Não	(1) Sim	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A

Apêndice C ó Questionário de atividades físicas

AGORA FALAREMOS UM POCO SOBRE AS ATIVIDADES FÍSICAS QUE VOCÊ PODE TER PRATICADO NA ÚLTIMA SEMANA, SEM CONTAR AS AULAS DE EDUCAÇÃO FÍSICA NO COLÉGIO.

77. Em quantos dias de uma semana comum você caminha por PELO MENOS 10 MINUTOS SEGUIDOS em casa, no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para o outro,, por lazer ou como forma de exercício?

 Dia(s) na semana

Nenhum (Passe para a questão 30 e assinale 888 na questão 29)

78. Nos dias em que você caminha por PELO MENOS 10 MINUTOS SEGUIDOS, Quanto tempo no total você gasta caminhando?

 Horas Minutos

(888) Não caminha

Para responder as perguntas, de 30 a 32, pense que

ATIVIDADES MODERADAS são aquelas que precisam de **ALGUM** esforço físico, fazem **você respirar UM POCO** mais forte do que o normal e o **coração bater UM POUCO** mais rápido.

ALGUNS EXEMPLOS DE ATIVIDADES MODERADAS SÃO: PEDALAR LEVE NA BICICLETA, NADAR, DANÇAR, FAZER GINÁSTICA AERÓBICA LEVE, JOGAR VÓLEI RECREATIVO, CARREGAR PESOS LEVES, FAZER SERVIÇOS DOMÉSTICOS NA CASA OU NO QUINTAL, COMO VARRER, ASPIRAR, CUIDAR DO JARDIM OU TRABALHOS COMO SOLDAR, OPERAR MÁQUINAS, EMPILHAR CAIXAS ETC.

79. Você faz atividades **MODERADAS**, **POR PELO MENOS 10 MINUTOS SEGUIDOS**, no trabalho, por divertimento, por esporte, como forma de exercício, como parte das suas dentro de casa, no quintal ou qualquer outra atividade que aumente **MODERADAMENTE** a sua respiração ou batimentos do coração?

(1) Sim

(2) Não (Passe para a questão 33 e assinale 8 na questão 31 e 888 na questão 32)

80. Em quantos dias de uma semana comum, você faz essas atividades **MODERADAS, POR PELO MENOS 10 MINUTOS SEGUIDOS?**

 Dias na semana

(0) Nenhum

(8) NSA (Não faz atividade vigorosa)

81. Nos dias em que você faz essas **ATIVIDADES MODERADAS**, por **PELO MENOS 10 MINUTOS SEGUIDOS**, quanto tempo ao todo você gasta fazendo essas atividades?

 Horas Minutos
(888) Não faz atividade vigorosa

ATIVIDADES VIGOROSAS são aquelas que precisam de um **GRANDE** esforço físico, fazem **VOCÊ respirar MUITO mais forte** do que o normal e o **coração bater MUITO mais rápido**.

ALGUNS EXEMPLOS DE ATIVIDADE VIGOROSA SÃO: CORRER, FAZER GINÁSTICA AERÓBICA, JOGAR FUTEBOL, PEDALAR RÁPIDO NA BICICLETA, JOGAR BASQUETE, FAZER SERVIÇOS DOMÉSTICOS PESADOS NA CASA, NO QUINTAL, CARREGAR GRANDES PESOS OU TRABALHOS COMO USAR ENXADA, BRITADEIRA, MARRETA, MACHADO, FOICE, SERROTE, PICARETA, ALAVANCA, ETC.

82. Você faz atividades **VIGOROSAS, POR PELO MENOS 10 MINUTOS SEGUIDOS**, no trabalho, por divertimento, por esporte, como forma de exercício, como parte das suas dentro de casa, no quintal ou qualquer outra atividade que aumente **MUITO** a sua respiração ou batimentos do coração?

- (1) Sim
 (3) Não (Passe para a questão 36 e assinale 8 na questão 34 e 888 na questão 35)

83. Em quantos dias de uma semana comum, você faz essas atividades **VIGOROSAS, POR PELO MENOS 10 MINUTOS SEGUIDOS?**

- _____ Dias na semana
 (1) Nenhum
 (9) NSA (Não faz atividade vigorosa)

84. Nos dias em que você faz essas **ATIVIDADES VIGOROSAS, por PELO MENOS 10 MINUTOS SEGUIDOS**, quanto tempo ao todo você gasta fazendo essas atividades?

_____ Horas _____ Minutos
 (888) Não faz atividade vigorosa

Apêndice D ó Análise das perdas amostrais na terceira fase da coorte

Pelo fato de, ao início da coorte, terem sido avaliados 549 recém-nascidos e à época da avaliação para este estudo terem sido localizados 218 deles, procedeu-se à análise das perdas com o intuito de avaliar a representatividade da amostra com a qual se prosseguiria a coorte.

Não se identificou diferença significante na distribuição dos integrantes da coorte entre os grupos de baixo peso ao nascer e peso adequado, podendo considerar que a proporção foi mantida.

Analisadas as características sobre habitação, saneamento e bens eletrodomésticos, constataram-se diferenças significantes restritas à existência de fogão, geladeira e televisão mais comumente dentre as famílias de crianças que permaneceram na coorte, como se observa da Tabela 5. No entanto, há que ter cautela na interpretação de tais diferenças estatísticas. A posse desses bens não pode, por si só, interferir no cuidado ao recém-nascido e, portanto, não representar diferença importante nos aspectos que foram objetivo desta pesquisa.

No que concerne ao abastecimento de água, à presença de sanitários na residência, de dormitórios e proporção de pessoas por cômodo, não houve qualquer diferença entre o grupo mantido na coorte e as perdas de seguimento.

Dentre as características maternas e paternas, relativas à escolaridade, ocupação, presença junto aos filhos, além de alguns fatores de risco para a gestação, como tabagismo e ingestão de bebida alcoólica, não se identificou qualquer diferença significante entre as famílias das crianças que permaneceram na coorte e aquelas descontinuadas no estudo.

A partir dessas comparações, parece pertinente considerar que a amostra levada a análise é representativa da população de que teve origem e as perdas não inviabilizaram a coorte.

Tabela 5 ó Distribuição de variáveis habitacionais, educacionais e ocupacionais segundo grupos mantidos e descontinuados da coorte

Variável	População da 3 ^a coorte N=218		Perdas n=331		Total N=549		Teste (p)
	n	%	n	%	n	%	
Grupo							1,729 (0,188)
Baixo peso ao nascer	74	33,9	132	39,9	206	37,5	
Peso adequado ao nascer	144	66,1	199	60,1	343	62,5	
Material das paredes da casa							0,872 (0,832)
Alvenaria/ tijolo	160	73,4	247	74,6	407	74,1	
Taipa	57	26,1	82	24,8	139	25,3	
Tábuas, papelão, latão	1	0,5	1	0,3	2	0,4	
Outro	-	-	1	0,3	1	0,2	
Material do piso da casa							2,852 (0,240)
Cerâmica	28	12,8	55	16,6	83	15,1	
Cimento/granito	190	82,2	274	82,8	464	84,5	
Outro	-	-	2	0,6	2	0,4	
Iluminação elétrica							1,671 (0,196)
Sim	212	97,2	313	94,6	525	95,6	
Não	6	2,8	18	5,4	24	4,4	
Tipo de sanitário na casa							0,948 (0,622)
Com descarga	115	52,8	162	48,9	277	50,5	
Sem descarga	92	42,2	148	44,7	240	43,7	
Não tem	11	5,0	21	6,3	32	5,8	
Fogão em uso							9,297 (0,002)
Sim	194	89,0	260	78,5	454	82,7	
Não	24	11,0	71	21,5	95	17,3	
Geladeira em uso							5,578 (0,018)
Sim	95	43,6	110	33,2	205	37,3	
Não	123	56,4	221	66,8	344	62,7	
Radio em uso							0,091 (0,763)
Sim	136	62,4	201	60,7	337	61,4	
Não	82	37,6	130	39,3	212	38,6	
Televisão em uso							5,067 (0,024)
Sim	136	62,4	173	52,3	309	56,3	
Não	82	37,6	158	47,7	240	43,7	
Número de cômodos							8,340 (0,557)
Um a cinco	143	67,9	209	63,1	352	64,1	
Seis a 13	75	32,1	122	36,9	197	35,3	
Número de pessoas por cômodo							1,930 (0,381)
Uma	21	9,6	30	9,1	51	9,3	
Duas	71	32,6	127	38,4	198	36,1	
Três	126	57,8	174	52,6	300	54,6	
Número de dormitórios							0,240 (0,621)
Um a dois	153	70,8	237	71,6	390	71,0	
Três a seis	55	29,8	94	28,4	149	29,0	
Origem da água para consumo							3,110 (0,211)
Rede geral	171		265		436		
Poço ou nascente	41		49		90		
Chafariz	6		17		23		
Escolaridade materna							0,826 (0,363)
Até ensino fundamental	187	85,8	273	82,5	460	83,8	
Acima de ensino fundamental	31	14,2	58	17,5	89	16,2	
Letramento funcional materno							3,404 (0,065)
Lê uma carta	171	78,4	235	71,0	406	74,0	
Não lê uma carta	47	21,6	96	29,0	143	26,0	
Escolaridade paterna							1,870 (0,172)
Até ensino fundamental	193	88,5	278	84,0	471	85,8	
Acima de ensino fundamental	25	11,5	53	16,7	78	14,2	

Variável	População da 3 ^a coorte N=218		Perdas n=331		Total N=549		Teste (p)
	n	%	n	%	n	%	
Letramento funcional paterno							
Lê uma carta	168	77,1	253	76,4	421	76,7	1,890 (0,389)
Não lê uma carta	39	17,9	68	20,6	107	19,3	
O pai mora com a família							
Sim	171	78,4	262	79,2	433	78,9	0,009 (0,925)
Não	47	21,6	69	20,8	116	21,1	
Número de gestações							
Uma a três	175	80,3	252	76,1	427	77,8	1,300 (0,253)
Quatro a 23	43	19,7	79	23,9	122	22,2	
Ingestão de bebida alcoólica na gestação atual							
Sim	2	0,9	4	1,2	6	1,1	0,010 (0,921)
Não	216	99,1	327	98,8	543	98,9	
Tabagismo durante a gestação							
Sim	44	20,2	81	24,5	125	22,8	1,141 (0,285)
Não	174	79,8	250	75,5	424	77,2	
Número de cigarros/dia							
Não fuma	174	79,8	250	75,6	424	77,3	1,860 (0,395)
Um a 10	34	15,6	67	20,2	101	18,4	
11 a 30	8	3,7	12	3,6	20	3,6	
Omitiu a informação	2	0,9	2	0,6	4	0,7	
Ocupação materna							
Trabalhadora na cana de açúcar	4	1,8	5	1,5	9	1,6	0,488 (0,921)
Empregada doméstica	16	7,3	21	6,3	37	6,7	
Dona de casa	30	13,8	42	12,7	72	13,1	
Outra ocupação	168	77,1	263	79,5	431	78,5	
Número de menores de 5 anos na casa							
Nenhuma	96	44,0	135	40,8	231	42,1	4,816 (0,439)
Uma a duas	117	53,7	182	55,0	299	54,5	
Três a cinco	5	2,3	14	4,2	19	3,4	

Apêndice E ó Artigo de revisão da literatura - Baixo peso ao nascer e obesidade ó associação causal ou casual?

Artigo aceito para publicação na Revista Paulista de Pediatria ó no prelo

Low birth weight and obesity - causal or casual association?

Adolfo M Ribeiro¹, Marília de C Lima¹, Pedro I C Lira¹, Giselia Alves Pontes¹

¹.Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

Correspondência

Adolfo Monteiro Ribeiro

Av. Prof. Moraes Rego, s/n Recife, PE, Brasil

Código de endereçamento postal: 50670-420

E-mail: adolfomr@terra.com.br

The authors have no conflict of interest

Highlights

What do we know?

- Restrições nutricionais intraútero são causa de nascimento com baixo peso
- Recém-nascidos com baixo peso apresentam aumento da velocidade de crescimento (*catch-up growth*) quando expostos às condições nutricionais ideais ou excessivas
- O *catch-up growth*, quando ocorre precocemente, está associado a maior risco de excesso de peso e alterações metabólicas na vida adulta.

What must be investigated

- O *catch-up growth* confere benefícios em curto prazo, mas, dependendo do período em que ocorre, pode ter repercussões deletérias em diferentes sistemas orgânicos.
- Se a oferta nutricional for maior que as necessidades metabólicas nas crianças com restrição de crescimento intrauterino, eles tenderão a desenvolver obesidade.
- Uma oferta nutricional restrita às necessidades metabólicas pode promover a reprogramação fenotípica.

Baixo peso ao nascer e obesidade ó associação causal ou casual?

Low birth weight and obesity - causal or casual association?

Adolfo M Ribeiro¹, Marília de C Lima¹, Pedro I C Lira¹, Giselia Alves Pontes da Silva¹

¹.Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

Correspondência

Adolfo Monteiro Ribeiro

Av. Prof. Moraes Rego, s/n Recife, PE, Brasil

Código de endereçamento postal: 50670-420

E-mail: adolfomr@terra.com.br

The authors have no conflict of interest

RESUMO

Objetivo: Apresentar as bases conceituais que explicam como eventos, que ocorrem na vida intrauterina, influenciam o desenvolvimento corporal, enfatizando a interrelação entre baixo peso ao nascer e obesidade ao longo da vida. **Fontes de dados:** *Google Scholar, Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, EBSCO, Scopus e PubMed foram as bases de dados utilizadas, empregando <catch-up growth>, <lifecourse health>, <disease>, <child>, <development>, <early life>, <perinatal programming>, <epigenetics>, <breastfeeding>, <small baby syndrome>, <phenotype>, <micronutrients>, <maternal nutrition>, <obesity>, <adolescence>, como descritores isolados ou associados para localização de artigos de revisão, estudos epidemiológicos, de intervenção e experimentais, publicados entre 1934 e 2014, com textos integrais, em português e inglês. Excluíram-se artigos em duplicidade, editoriais, resenhas e referentes a diagnóstico ou tratamento de doença específica diferente da obesidade.

Síntese dos dados: A partir de 47 artigos selecionados dentre 538 elegíveis, identificaram-se as hipóteses do fenótipo poupador, dos mecanismos epigenéticos e da plasticidade do desenvolvimento como fundamentais para explicar os mecanismos envolvidos nos processos da saúde e das doenças ao longo da vida. Essas hipóteses admitem a possibilidade de eventos cardiometaabólicos e obesidade terem origem em um suprimento alimentar excessivo em relação às necessidades metabólicas do organismo nas fases precoces da vida, provocando alterações endócrinas. Todavia pode haver reprogramação fenotípica, superando um ambiente restritivo intrauterino, para nascidos com baixo peso a partir de oferta nutricional adequada. Assim, o *catch-up growth* seria um indicativo da recuperação da restrição intrauterina, associando-se a benefícios em curto prazo ou a prejuízos na idade adulta. **Conclusões:** Na dependência da adequação nutricional nos primeiros anos de vida, a plasticidade do desenvolvimento pode levar a reprogramação fenotípica e reduzir o risco de obesidade.

Descritores: Desenvolvimento humano. Baixo peso ao nascer. Nutrição. Obesidade. Saúde. Doença.

ABSTRACT

Objective: To present a conceptual basis that explain how events occurring during intrauterine life influence body development, emphasizing the interrelation between low birth weight and obesity throughout life. **Data Sources:** Google Scholar, Library Scientific Electronic Online (SciELO), EBSCO, Scopus and PubMed databases were used, taking <catch-up growth>, <life course health>, <disease>, <child>, <development>, <early life>, <perinatal programming>, <epigenetics>, <breastfeeding>, <small baby syndrome>, <phenotype>, <micronutrients>, <maternal nutrition>, <obesity>, <adolescence>, as isolated or associated key words for locating review articles, epidemiological, intervention and experimental studies, published between 1934 and 2014, with complete texts in Portuguese and English. We excluded duplicate articles, editorials and reviews, and those relating to diagnosis or treatment of specific disease different from obesity. **Data synthesis:** From 47 selected articles out of 538 eligible ones, it was identified the thrifty phenotype hypothesis, the epigenetic mechanisms and the development plasticity as fundamental to explain the mechanisms involved in the processes of health and disease throughout life. These hypothesis admit the possibility of obesity and cardiometabolic events rise as an excessive food supply in relation to the metabolic needs of the organism in the early stages of life, causing endocrine changes. However there may be phenotypic reprogramming, overcoming a restrictive intrauterine environment for low birth weight from adequate nutritional supply. Thus, the catch-up growth would be indicative of the recovery of intrauterine constraint, which is associated with short-term benefits or harms in adulthood. **Conclusions:** Depending on nutritional adequacy in the first years of life, the phenotypic reprogramming and the plasticity may act reducing the risk of obesity.

Descriptors: Human development. Low birth weight. Nutrition. Obesity. Health. Disease.

Introdução

O conhecimento dos processos envolvidos no desenvolvimento humano contribui para melhor entendimento dos mecanismos associados à saúde e à doença ao longo da vida⁽¹⁾. Identificar quais são, quando e como atuam esses mecanismos, é provavelmente o melhor meio para evitar que as doenças se instalem. Apenas nos últimos anos várias doenças que acometem adultos têm sido relacionadas a eventos do período intrauterino⁽²⁶⁴⁾.

Embora exames complementares forneçam informações que possibilitam acompanhar o desenvolvimento fetal, a obtenção de dados ao nascimento proporciona melhores condições de avaliação, sendo o peso a primeira medida capaz de fornecer informações sobre a interação fetal com o ambiente intrauterino⁽⁵⁾.

O feto reflete, por meio da nutrição, crescimento e composição corporal, os suprimentos e a energia que recebe da mãe, expressando igualmente sua dependência da função placentária⁽⁶⁾. Também recebe um fluxo de mediadores químicos, os quais informam sobre o estado nutricional da mãe e possivelmente a qualidade do ambiente pós-natal⁽³⁾. Essas informações contribuem para moldar a composição e o tamanho do corpo, como também para a estruturação dos sistemas endócrino e metabólico⁽⁷⁾.

O Fundo das Nações Unidas para a Infância⁽⁸⁾ informa que a incidência mundial de baixo peso ao nascer se manteve em 15% no período de 2008 a 2012, apesar dos avanços no cuidado pré-natal, enquanto que a Organização Mundial de Saúde⁽⁹⁾ afirma que mais de 40 milhões de crianças com menos de cinco anos apresentam sobrepeso ou obesidade, portanto estão expostas a maior risco de doenças não comunicáveis. Essas estatísticas reforçam a relevância de abordar as interrelações entre baixo peso ao nascer e obesidade, admitindo a relação entre saúde e doença.

Objetivou-se apresentar as bases conceituais e empíricas que embasam o entendimento sobre a interferência de eventos da vida intrauterina sobre o desenvolvimento corporal, enfatizando a interrelação entre baixo peso ao nascer e obesidade ao longo da vida.

Método

Procedeu-se à revisão do tipo narrativa, empregando os descritores <catch-up growth>, <lifecourse health>, <disease>, <child>, <development>, <human evolution>, <adaptative>, <infant>, <early life>, <birth>, <weight>, <perinatal programming>, <epigenetics>, <breastfeeding>, <small baby syndrome>, <phenotype>, <micronutrients>, <maternal nutrition>, <fetus>, <obesity>, <adolescence>, isolados ou associados, nas bases de dados *Google Scholar*, *Scientific Electronic Library Online(SciELO)*, EBSCO, Scopus e PubMed, para localização de artigos publicados.

Os critérios de inclusão foram artigos de revisão, estudos epidemiológicos, de intervenção e experimentais, publicados entre 1934 e 2014, com textos integrais, em português, inglês, abordando aspectos do desenvolvimento intrauterino e sua relação com obesidade. Foram excluídos resumos ou artigos publicados em duplicidade, referentes a diagnóstico ou tratamento de doença específica diferente da obesidade, editoriais e resenhas.

Os resumos, que obedeciam aos critérios de inclusão, foram analisados por dois juízes independentes com conhecimento do tema central da revisão, para determinação consensual dos artigos que seriam lidos na íntegra.

Resultados

Foram localizados 538 resumos, dos quais 330 foram excluídos na seleção, resultando na análise de textos integrais de 208 artigos. Aplicados os critérios de inclusão e de exclusão, resultaram 47 artigos elegíveis que integraram a revisão (Figura 1) e com os quais se elaborou o glossário exposto no Quadro 1.

Primeiras evidências e a hipótese do fenótipo poupadour

A influência de fatores presentes no início da vida foi identificada em relatos que analisavam a taxa de mortalidade por todas as causas no Reino Unido e Suécia, de 1845 a 1925, na faixa etária de 10 a 100 anos, do que derivou a hipótese de que uma modificação no meio ambiente poderia contribuir para redução da mortalidade^(10,11). A não comprovação da hipótese motivou incluir no estudo de mortalidade a faixa etária de cinco a 10 anos. Dessa feita, foi evidenciada associação entre melhoria nas condições de vida das crianças e adolescentes e queda da taxa de mortalidade geral em ambos os países, sugerindo que a melhora das condições ambientais no período gestacional podia interferir diretamente sobre a saúde de crianças nas faixas etárias mais jovens⁽¹¹⁾.

Estudos em equinos⁽¹²⁾ demonstraram a influência do organismo materno sobre o feto, independente do fator genético. Fetos de animais grandes implantados em útero de espécies pequenas resultavam em potros menores que o esperado, assim como fetos gerados em equinos pequenos apresentavam desenvolvimento maior, quando implantados em éguas grandes.

No contexto dessas ideias, Neel⁽¹³⁾ publicou observações sobre os efeitos da privação nutricional materna sobre o feto. Teorizou que conceptos desenvolviam metabolismo direcionado a poupar energia, sendo importante a resistência insulínica, a qual estaria relacionada à mutação genética aleatória⁽¹³⁾. A preponderância desse ôgenótipo poupadoro perduraria e seria transmitido a gerações futuras, assim o consumo de alimentos em abundância acarretaria obesidade por acúmulo excessivo de reservas.

O efeito da escassez alimentar, durante o cerco alemão à Holanda, na Segunda Grande Guerra⁽¹⁴⁾, fez com que mulheres sofressem o impacto da desnutrição durante o período gestacional, e a análise deste experimento natural pôs em dúvida a hipótese de Neel⁽¹³⁾, pois a privação de nutrientes levou a efeitos diversos do esperado. Os fetos, que sofreram desnutrição no primeiro trimestre, desenvolveram obesidade na idade adulta, enquanto que a restrição após a fase inicial da gestação não se associou ao mesmo efeito. Ainda que se admitisse a importância dos estímulos ambientais na ocorrência da obesidade, o fator genético não podia ser desprezado.

Um estudo norueguês⁽¹⁵⁾ reforçou a importância das condições nutricionais na infância na gênese das doenças do adulto. Considerando a geração de indivíduos nascidos entre 1896 e

1925, foi constatado que maior mortalidade nos adultos ocorria nos condados com maior mortalidade infantil, tendo como fatores de risco o aumento do colesterol sanguíneo e ao consumo de dieta rica em gordura, bem como a condição social dos indivíduos, o tabagismo e o tipo de nutrição. Em relação à contribuição da dieta rica em gordura para o aumento do colesterol, o estudo identificou comportamento distinto segundo a condição socioeconômica dos indivíduos. Aqueles que vivenciaram condição de pobreza anterior, apresentavam aumento de colesterol relacionado à dieta rica em gordura, o que não ocorria naqueles com vida financeiramente estável⁽¹⁵⁾. Essas constatações embasaram a hipótese de que o período de privação contribuiu para que os indivíduos desenvolvessem intolerância à gordura, ficando expostos a um maior risco de morte quando recebiam dieta abundante.

Além das hipóteses de intolerância à gordura e do genótipo poupador, uma coorte em Hertfordshire^(16,17) demonstrou associação entre baixo peso ao nascer e óbito por doença coronariana na idade adulta. Dentre os nascidos com baixo peso, eram mais frequentes fatores de risco para doenças cardiovasculares e metabólicas⁽¹⁷⁾. Adicionalmente, Barker⁽¹⁶⁾ propôs que o feto responde com retardamento no crescimento quando há déficit de nutrientes em seu ambiente, o qual se associa à diminuição da sensibilidade à insulina, proporcionando-lhe melhor condição de sobrevivência. Essa adaptação prediz, também na vida adulta, a manutenção de ambiente com pouca oferta de nutrientes. Caso tal situação não se concretize, a oferta abundante de alimentos gera um desequilíbrio que pode acarretar doenças cardiometabólicas. Esse contexto deu origem à hipótese do fenótipo poupador e à resposta adaptativa preditiva, que estão apresentadas na Figura 2.

Situações relativas a alterações do peso ao nascer reforçam sua importância como marco indicativo do ambiente intrauterino e preditor de doenças cardiometabólicas na adolescência e na fase adulta^(18,20). Assim sendo, o peso ao nascer pode ter origem constitucional ou ser secundário à privação nutricional intraútero, o que leva a uma restrição de crescimento fetal. Admite-se que, em recém-nascidos com baixo peso, atuam diferentes mecanismos de adaptação ao ambiente extrauterino dentre os quais aumento do metabolismo dos carboidratos e consequente aumento da adiposidade, aumentando o risco futuro de doenças crônicas como

resistência à insulina, obesidade e diabetes tipo 2⁽¹⁹⁾. Estes mecanismos levam a níveis elevados de leptina, secundário a um aumento da resistência em nível dos seus receptores, que está relacionado à falta de saciedade no início da vida, a qual se associa à obesidade e aos distúrbios metabólicos na adolescência e na idade adulta, quando esses neonatos são expostos a ambiente nutricional com oferta excessiva de nutrientes, nos primeiros anos de vida⁽²⁰⁾.

Ao sair de situação restritora de crescimento, por questões hormonais ou nutricionais, para outra com oferta adequada de nutrientes, pode ocorrer recuperação acelerada do crescimento para alcançar o potencial geneticamente determinado⁽²¹⁾, denominado *catch-up growth*⁽²²⁾.

Catch-up growth pode ser definido como a velocidade de ganho de peso e/ou de crescimento maior que os limites estatísticos de normalidade para idade e maturidade, durante um período de tempo definido, o qual se segue um período de inibição transitória do crescimento⁽²¹⁾. O *catch-up growth* é um processo fisiológico relativo à recuperação do tamanho de um organismo submetido à restrição, para que ele alcance o tamanho próprio para idade, sexo e grau de maturação, na dependência da ação do eixo somatotrófico, com aumento dos receptores hormonais⁽²¹⁾.

Essa recuperação, derivada de condições desfavoráveis ao crescimento durante o período pré-natal e pós-natal precoce, pode influenciar o risco de desenvolvimento de doenças cardiométrabólicas ao longo da vida^(23,24). No entanto, a recuperação do crescimento em curto prazo oferece vantagens para o neurodesenvolvimento, particularmente para crianças nascidas com muito baixo peso, assim como contribui no aumento da resistência às infecções. Daí decorre que o questionamento reside em identificar se os benefícios do aumento da velocidade do crescimento podem ocorrer sem consequências metabólicas adversas⁽¹⁸⁾.

Admite-se que um *catch-up growth* maior que 0,67 desvios padrão estaria associado à obesidade central⁽²⁵⁾ e desencadeamento da resistência insulínica, que leva a aumento compensatório da secreção de insulina, mesmo em recém-nascidos com baixo peso que apresentaram aumento da velocidade de crescimento, mas permanecem pequenos durante a infância. Mesmo que essas crianças aumentem a velocidade de crescimento, apresentam

hiperinsulinemia compensatória em maior grau do que crianças bem nutritas ou excessivamente alimentadas. Dessa forma, a hiperinsulinemia secundária à resistência à insulina poderia ser a explicação central da gênese da síndrome metabólica⁽²⁶⁾.

A resistência à insulina nos nascidos pré-termo se associa a hipersecreção do hormônio do crescimento e redução da concentração do IGF-1, as quais persistem por três meses após o nascimento, na ausência de suprimento nutricional adequado. Esse estado endócrino alterado favorece redução do tecido adiposo subcutâneo, com relativa adiposidade visceral, um marcador de resistência insulínica, dislipidemia e outros componentes da síndrome metabólica⁽²⁷⁾.

Apesar dessas observações, ainda não está evidenciado se a deposição de obesidade central mais que adiposidade subcutânea é função da prematuridade, do nascimento com tamanho pequeno para idade gestacional ou do *catch-up growth*. Estudos demonstram que neonatos com crescimento restrito ao nascimento têm redução da gordura subcutânea, porém mantêm níveis da gordura abdominal similares aos de recém-nascidos adequados para a idade gestacional⁽²⁸⁾. Estudo de coorte realizado para investigar associação entre crescimento fetal e pós-natal precoce e modificações metabólicas e antropométricas comprovou que *catch-up growth* relacionou-se ao padrão de crescimento fetal, independente do peso ao nascer, e se associou com maior sensibilidade insulínica e concentrações mais baixas de leptina ao nascimento. Dessa forma, o *catch-up growth* promoveria a restauração do tamanho corporal e dos estoques de gordura sem consequências deletérias no perfil metabólico e na composição corporal, após um ano de idade⁽²⁹⁾.

Revisão⁽³⁰⁾ das evidências sobre a relação entre baixo peso, resistência insulínica e diabetes tipo 2 em adultos, à luz da composição corporal e das vias metabólicas, admitiu relação multifatorial e demonstrou que, em crianças e adultos nascidos pré-termo, a resistência insulínica e o aumento da adiposidade abdominal são derivados da variação do gene do receptor de glicocorticoide. Maiores concentrações de glicocorticoides ativam o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal promovendo ingestão de alimentos palatáveis, os quais ativam os centros de prazer do cérebro e desencadeiam maior acúmulo de adipócitos. Assim, adultos nascidos pré-termo podem ter sensibilidade aumentada a estressores, levando a superprodução de

glicocorticoides, estímulo da população omental de pré-adipócitos, com maior deposição de gordura abdominal.

Estudos experimentais trouxeram novas ideias para explicar a origem das doenças do adulto no início da vida, mas suscitavam questionamentos. As hipóteses não contribuíram para o entendimento da ocorrência dessas doenças em nascidos grandes para a idade gestacional bem como em conceptos com peso adequado, mas que as desenvolveram na fase adulta. Não explicavam como fetos com restrição de crescimento intrauterino (RCIU), com sensibilidade diminuída à insulina no início da vida pós-natal, desenvolviam resistência aumentada apenas na vida adulta, parecendo indicar perda do *continuum* do processo metabólico, como se o mesmo tivesse início apenas na fase adulta.

Para analisar a relação entre baixo peso ao nascer e desenvolvimento de hipertensão arterial no adulto, Huxley et al.⁽³¹⁾, em metanálise, confrontaram 18 trabalhos apresentados por pesquisadores que corroboravam a hipótese do fenótipo poupador com outros 37 trabalhos de outros pesquisadores. Embora essa metanálise⁽³¹⁾ não tenha mostrado relação do baixo peso ao nascer com hipertensão arterial em adultos, não afastou as hipóteses adaptativas e outros aspectos da expressão tardia de determinações da vida intrauterina passaram a ser pesquisados. As hipóteses se baseavam na ideia de poupar, o que não parecia representar o processo geral. As observações desde o início da vida sugeriam um fenômeno muito mais amplo e generalizado, podendo o padrão de desenvolvimento ser modificado em qualquer direção dependendo do estímulo^(32, 33).

A explicação epigenética, o fenótipo poupador e as doenças cardiometaabólicas

A partir da possibilidade de o genótipo gerar diferentes fenótipos em diferentes condições ambientais, ou seja, da plasticidade fenotípica, Gluckman et al.⁽³⁴⁾ enunciaram a hipótese de que uma resposta preditiva adaptativa ao meio ambiente pode ter contribuído para a evolução. A plasticidade do desenvolvimento seria evocada por alterações do meio ambiente

no início da vida, gerando resposta fenotípica adaptativa cujas vantagens se manifestariam apenas em fases mais tardias da vida. Dessa forma, a plasticidade fenotípica pode ter conferido vantagens à espécie humana para enfrentar ambientes com restrição nutricional ou alto gasto de energia. Todavia, quando submetidos a ambiente diferente em nutrientes do ambiente programado, teriam resposta exacerbada e desenvolveriam doenças na fase adulta⁽³⁴⁾. A õresposta adaptativa preditivaõ significará uma vantagem adaptativa quando a õprevisãoõ sobre o ambiente estiver correta (*match*) e poderá determinar desvantagem quando estiver errada (*mismatch*)⁽³⁴⁾, caracterizando a plasticidade.

A plasticidade pode desencadear diversas respostas com expressão imediata, como nas restrições de nutrição ao feto, que reage com diminuição de suas reservas nutricionais, diminuição do anabolismo, da insulina plasmática, do fator de crescimento insulina-*like* tipo 1(IGF-1), e desvio de fluxo sanguíneo para proteger coração e cérebro. Estas adaptações imediatas ao ambiente restritivo permitem sobrevivência adequada, porém resultam em baixo peso ao nascer, maior risco de morbimortalidade, dificuldade cognitiva e persistente déficit de crescimento⁽³⁵⁾.

Respostas que visam a assegurar a sobrevivência podem, entretanto, acarretar erros adaptativos. A hiperglicemia materna, ao início da gestação, pode contribuir para embriopatia, por levar à redução de mioinositol, essencial ao desenvolvimento embrionário durante a gastrulação e os estágios de neurulação. Deficiência de mionositol parece perturbar o sistema fosfoinosítideo que leva a anormalidades nas vias do ácido aracídônico-prostaglandinas e aumento de substâncias oxigênio-reativas⁽³⁶⁾. Essa cadeia de eventos é responsável por alterações cardiovasculares fetais tais como transposição de grandes vasos, defeitos septais ventriculares, síndrome do coração esquerdo hipoplásico e dextrocardia⁽³⁷⁾. O aumento da hemoglobina glicada materna se associa a alterações embriológicas em 66% dos fetos, mas quando inferior a 9,5%, não altera a embriogênese⁽³⁶⁾, caracterizando a disruptura⁽³⁾, na qual um hormônio pode desencadear efeito indesejável no processo de resposta a uma adaptação ambiental.

Apesar de continuamente o organismo fetal e pós-natal apresentarem respostas adaptativas ao ambiente intrauterino restritivo, seu desenvolvimento apresenta ôjanelas de plasticidade, ou seja, a possibilidade de interferência na programação adaptativa, corrigindo respostas inadequadas⁽³⁸⁾. Esta hipótese é corroborada em estudo experimental ao compararem filhotes que apresentavam retardo de crescimento, nascidos de ratas desnutridas durante a gestação, à prole de ratas nutritas, administraram dieta hipercalórica aos filhotes sem RCIU e leptina aos filhotes com RCIU. Comprovaram que o crescimento dos dois grupos não diferiu e concluíram que o aumento da concentração de leptina sinalizou para o organismo dos filhotes a presença de tecido adiposo em quantidade adequada e, portanto, de reservas nutricionais⁽³⁸⁾.

A continuidade adaptativa às modificações do ambiente e as ôjanelas de oportunidade são explicadas pela teoria epigenética, ou seja, por modificações na expressão gênica. Respostas adaptativas preditivas são moduladas por modificações covalentes do ácido desoxirribonucléico e das histonas, necessárias ao fenômeno da transcrição gênica, ou seja, de síntese de ácido ribonucléico para síntese protéica⁽³⁹⁾.

Evidências sugerem que o período fetal é o mais sensível para estabelecimento das variações epigenéticas que vão influenciar na expressão genética celular e tecidual, no dismorfismo sexual e no risco de iniciar distúrbios que irão se manifestar posteriormente⁽⁴⁰⁾. Exemplo da influência da epigênese no período neonatal precoce é o efeito de dietas ricas em gordura na gravidez⁽⁴¹⁾, ou seja, excesso de alimentação na prole e expressão aumentada de peptídeos orexígenos promovem aumento e desregulação da leptina neonatal.

É importante a desregulação porque a leptina é um dos primeiros hormônios sintetizados durante o desenvolvimento embriológico, pela placenta, pelos adipócitos do tecido gorduroso branco, por células hepáticas, estruturas cartilaginosas e músculo cardíaco. Essa molécula atua na neurogênese, no crescimento axonal, na proliferação dendríticas, na formação de sinapses⁽²³⁾, no desenvolvimento das vias neurológicas para saciedade, fome e regulação térmica, a qual se inicia na vida intrauterina e se completa nos primeiros meses de vida, quando suprida pelo leite materno⁽⁴²⁾.

Durante o primeiro trimestre gestacional, a síntese de leptina ocorre na placenta, desencadeando uma cascata de fatores de transcrição nos pré-adipócitos, contribuindo para formação do tecido adiposo branco, que passa a ser a principal sede de síntese leptínica. Essa molécula, cruzando a barreira hematoencefálica, contribui para desenvolvimento de diversas regiões cerebrais, dentre as quais o hipotálamo, no qual estão localizados seus receptores⁽²³⁾.

A ligação leptina-receptor é essencial para indicar necessidade de ingestão de nutrientes e de aumento das reservas energéticas no tecido adiposo. Quando a concentração de leptina no hipotálamo é reduzida, em virtude de ligação aos receptores, é desencadeada sensação de saciedade pela ativação de neurônios anorexígenos. Assim, alteração fenotípica dos receptores de leptina, caracterizando resistência à leptina, acarreta manutenção da sensação de fome, favorece ingestão de grandes quantidades de nutrientes e hipertrofia do tecido adiposo⁽²⁴⁾.

A epigênese da resistência leptínica explica o aumento do risco de obesidade em filhos de mães obesas e diabéticas, assim como em recém-nascidos com RCIU submetidos a alimentação exagerada ou cujas mães foram alimentadas com dietas ricas em lipídeos. Em contraste, quando no período gestacional e de lactação, as mães recebem dietas balanceadas ou quando conceitos com RCIU são submetidos a dietas restritivas no período lactacional, apresentam crescimento do tecido adiposo normal, mas desenvolvem hiperfagia pós-desmame, atribuída à desregulação da fosforilação dos receptores hipotalâmicos da leptina, pela redução de receptores anorexígenos e pela redução da permeabilidade da barreira hematoencefálica a essa molécula⁽²⁴⁾.

Pesquisas epidemiológicas⁽¹⁸⁾ têm corroborado a hipótese da resposta preditiva adaptativa⁽³³⁾, ao demonstrarem que uma oferta alimentar abundante contribui para o *catch-up growth*. Todavia, ela é confirmada também quando se verifica ausência de obesidade abdominal, com neurodesenvolvimento normal em crianças que recebem nutrição adequada, porém não excessiva. Argumenta-se⁽⁴³⁾ sobre o valor da nutrição do recém nascido, especialmente quando pré-termo, pois no inicio da vida há maior plasticidade orgânica. Assim, intervenções adequadas logo após o nascimento têm na plasticidade a possibilidade de correção de retardo de desenvolvimento, mantendo os benefícios por efeito acumulativo. Na medida em

que a idade avança, com declínio da plasticidade, a nutrição adequada às necessidades do organismo fará com que sua composição corporal atinja o nível de uma criança a termo, na mesma idade. Analogamente, nutrição demasiada, também pela plasticidade, fará com que efeitos deletérios se manifestem ao longo da vida.

Há que se considerar⁽⁴⁾ os processos pelos quais são determinadas a quantidade e a qualidade dos nutrientes fornecidos ao feto e ao concepto, devido a seus efeitos permanentes no desenvolvimento, processo denominado programação nutricional, a qual depende de características maternas antes, durante e após a gravidez, por um lado, e de condições nutricionais fetais, por outro.

Dentre as características maternas e de seu entorno que interferem sobre o desenvolvimento fetal e do recém-nascido, estão condições socioeconômicas e nutricionais, com efeito direto, e educacionais, com efeito indireto. Neonatos nepalenses nascidos com baixo peso mais frequentemente tinham mães com baixo ou muito baixo nível socioeconômico, baixo nível de escolaridade, nutrição inadequada, os quais se associavam à menor busca por assistência médica pré-natal⁽⁴⁴⁾. Coorte de base populacional com seguimento entre 1961 a 2000, revelou que em quatro décadas, no Reino Unido, as desigualdades socioeconômicas ainda determinavam maior frequência de nascimentos de baixo peso ou prematuros dentre mães de classes mais pobres, mesmo após ajuste para idade materna⁽⁴⁴⁾.

Dentre os fatores demográficos e sociais, estão variáveis maternas como: idade em extremos (< 20 e > 30 anos), baixa escolaridade, paridade, intervalo interpartal curto, uso de drogas⁽⁴⁵⁾ e baixa estatura⁽⁴⁶⁾. Também se considera a amamentação, dado seu efeito protetor fraco a moderado sobre a obesidade no adulto. Suprindo as necessidades do neonato, reduz o risco de resistência à insulina e do aumento da adiposidade intra-abdominal, bem como fornece concentrações de leptina capazes de modular o mecanismo de fome-saciedade⁽⁴⁷⁾.

Essas evidências estão de acordo com a hipótese aceita por Glukman et al.⁽³⁾, segundo a qual a natureza direciona esforços para a reprodução. Assim, se há sinais de ambiente pós-natal ameaçador, o feto nasce prematuro ou menor que o esperado, e em um ambiente enriquecido,

diferente da trajetória prevista, desenvolve doenças metabólicas num processo multifatorial em que os diversos fatores maternos e fetais interagem.

Hoje, já está disponível um número considerável de estudos experimentais, epidemiológicos e clínicos que fornecem uma base empírica robusta e contribui para uma mudança de paradigma em relação ao entendimento da origem precoce das doenças.

Todo esse conhecimento tem uma implicação direta na formação dos profissionais na área da saúde e de modo especial na formação do médico. Mostra a necessidade de apropriação de diversos aspectos do conhecimento biológico, de modo especial da teoria evolucionista. Pois, é sob este olhar que se apreende a importância da interação entre o genótipo e o ambiente e os vários mecanismos de que o organismo lança mão para se adaptar ao meio. O médico, de forma especial o pediatra, tem um papel fundamental, pois cuida do ser humano no período em que há as maiores oportunidades de atuar e provocar mudanças, por conta da plasticidade do desenvolvimento.

Referências

1. Halfon N, Larson K, Lu M, Tullis E, Russ S. Lifecourse health development: past, present and future. *Matern. Child Health J.* 2014;18(2):344-65.
2. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N. Engl. J. Med.* 2008;359(1):61-73.
3. Gluckman P, Hanson M, Beedle A. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Am. J. Hum. Biol.* 2007;19:1619.
4. Desai M, Ross MG. Fetal programming of adipose tissue: effects of intrauterine growth restriction and maternal obesity/high-fat diet. *Semin. Reprod. Med.* 2011;29(3):237-45.
5. Brasil. Uma análise da situação de saúde no Brasil. 2006;:620.

6. Suhag A, Berghella V. Intrauterine Growth Restriction (IUGR): etiology and diagnosis. *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.* 2013;2(2):102611.
7. Symonds ME, Mendez M a, Meltzer HM, Koletzko B, Godfrey K, Forsyth S, et al. Early life nutritional programming of obesity: mother-child cohort studies. *Ann. Nutr. Metab.* 2013;62(2):137645.
8. UNICEF. Low birthweight. 2014 [cited 2014 July 19]. Available from <http://www.data.unicef.org/nutrition/low-birthweight>.
9. WHO. Obesity and overweight. Fact sheet n°. 311;2014 May [cited 2014 July 19]. Available from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
10. Kermack WO, McKendrick AG, McKenlay PL. Death rates in Great Britain and Sweden. *Lancet* 1934;March 31:6986703.
11. Kermack WO, McKendrick AG, McKenlay PL. Death-rates in Great Britain and Sweden: expression of specific mortality rates as products of two factors, and some consequences thereof. *J. Hyg. (Lond)*. 1934;XXXIV(4):433657.
12. Walton A, Hammond J. The maternal effects on growth and conformation in Shire horse-Shetland pony crosses. *Proceedings R. Soc.* 1938;125:311635.
13. Neel J V. Diabetes mellitus: a õthriftyö genotype rendered detrimental by õprogressö? *Am. J. Hum. Genet.* 1962;14(4):353662.
14. Lumey LH, Poppel FWA Van. The Dutch Famine of 1944-45 as a human laboratory : changes in the early life environment and adult health. In: Lumey L, Vaiserman A, editors. *Early Life Nutrition and Adult Health and Development*. London: Nova Science Publishers; 2013. p. 59676.
15. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br. J. Prev. Soc. Med.* 1977;31:9165.

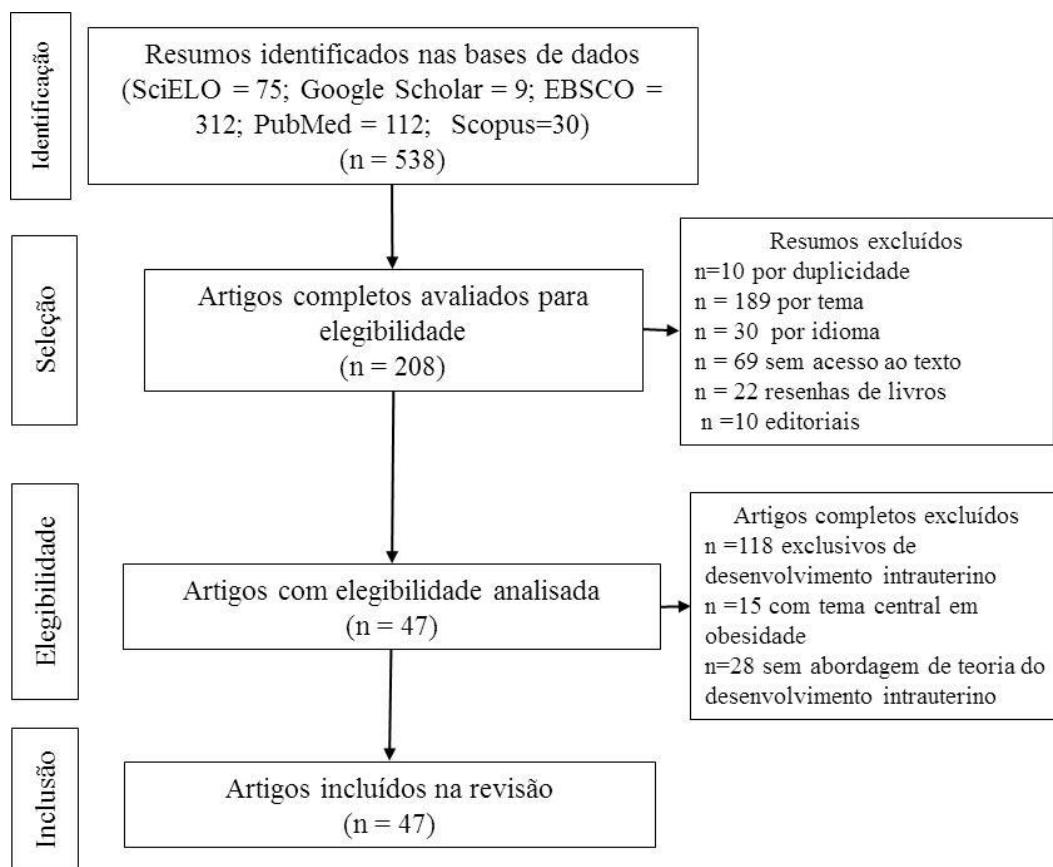
16. Barker DJ. The intrauterine origins of cardiovascular and obstructive lung disease in adult life. *J. Real Coll. Physicians* 1991;25(2):129631.
17. Hales C, Barjer D, Clark P, Cos L, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *Br. Med. J.* 1991;303:1019622.
18. Ong KENK, Loos RJF. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity : Systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr.* 2006;95:90468.
19. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM, et al. Premature birth and later insulin resistance. *N. Engl. J. Med.* 2004;351(21):2179686.
20. Ong KK, Dunger DB. Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur. J. Endocrinol.* 2004;151 Suppl:U13169.
21. Boersma B, Wit JM. Catch-up growth. *Endocr. Rev.* 1997;18(5):64661.
22. Prader A, Tanner J, Harnack G. Catch-up growth following illness or starvation. An example of developmental canalization in man. *J. Pediatr.* 1963;62:646659.
23. Djiane J, Attig L. Role of leptin during perinatal metabolic programming and obesity. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008;59 Suppl 1(1):5563.
24. Parlee SD, Macdougald OA. Maternal nutrition and risk of obesity in offspring: The Trojan horse of developmental plasticity. *Biochim. Bophysica Acta* 2014;1842(3):4956506.
25. Bertotto ML, Valmóbida J, Broilo MC, Campagnolo PDB, Vitolo MR. Associação entre ganho de peso no primeiro ano de vida com excesso de peso e adiposidade abdominal na idade pré-escolar. *Rev. Paul. Pediatr.* 2012;30(4):507612.
26. Yeung MY. Postnatal growth, neurodevelopment and altered adiposity after preterm birth-from a clinical nutrition perspective. *Acta Paediatr.* 2006;95:909617.
27. Uthaya S, Thomas EL, Hamilton G, Doré CJ, Bell J, Modi N. Altered adiposity after extremely preterm birth. *Pediatr. Res.* 2005;57(2):21165.

28. Ong K, Dunger DB, Zegher F De. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;91:215368.
29. Beltrand J, Nicolescu R, Kaguelidou F, Verkauskiene R, Sibony O. Catch-up growth following fetal growth restriction promotes rapid restoration of fat mass but without metabolic consequences at one year of age. *PLoS One* 2009;4(4):E53436-E5350.
30. Thomas EL, Saud NB Al, Duriguel G, Frost G, Bell JD. The effect of preterm birth on adiposity and metabolic pathways and the implications for later life. *Clin. Lipidol.* 2012;7(3):275688.
31. Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet* 2002;360(9334):659665.
32. Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG, Bateson P. Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the interpretation of empirical studies. *Proceedings. Biol. Sci.* 2005;272(1564):67167.
33. Gluckman PD, Hanson MA. The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol. Metab.* 2004;15(4):18367.
34. Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG. Predictive adaptive responses and human evolution. *Trends Ecol. Evol.* 2005;20(10):527633.
35. Wilcox A. On the importance-and the unimportance-of birthweight. *Int. J. Epidemiol.* 2001;30:1233641.
36. Gilbert-Barness E. Teratogenic causes of malformations. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2010;40(2):996114.
37. Hornberger LK. Maternal diabetes and the fetal heart. *Heart* 2006;92(8):1019621.

38. Vicckers M, Gluckman P, Coveny A, Hofman P, Cutfield W, Gertler A, et al. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology* 2005;146:421166.
39. Fu Q, Yu X, Callaway CW, Lane RH, McKnight RA. Epigenetics: intrauterine growth retardation (IUGR) modifies the histone code along the rat hepatic IGF-1 gene. *FASEB J.* 2009;23(8):2438649.
40. Bogdarina I, Welham S, King PJ, Burns SP, Clark AJL. Europe PMC Funders Group Epigenetic modification of the renin-angiotensin system in the fetal programming of hypertension. *Circ. Res.* 2007;100(4):52066.
41. Leibowitz SF, Chang G-Q, Dourmashkin JT, Yun R, Julien C, Pamplona PP. Leptin secretion after a high-fat meal in normal-weight rats: strong predictor of long-term body fat accrual on a high-fat diet. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006;290(2):E25867.
42. Pico C, Palou A. Perinatal programming of obesity : an introduction to the topic. *Front. Physiol.* 2013;4(September):201163.
43. Hanson M, Godfrey KM, Lillycrop K a, Burdge GC, Gluckman PD. Developmental plasticity and developmental origins of non-communicable disease: theoretical considerations and epigenetic mechanisms. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2011;106(1):272680.
44. Kehinde O, Njokanma O, Olanrewaju D. Parental socioeconomic status and birth weight distribution of Nigerian term newborn babies. *Niger J. Paediatry* 2013;40(3):2996302.
45. Perez-Pereira M, Fernandez P, Gómez-taibo M, Gonzalez L, Trisac JL, Casares J, et al. Early Human Development Neurobehavioral development of preterm and full term children : Biomedical and environmental influences. *Early Hum. Dev.* 2013;89(6):40169.
46. Addo OY, Stein AD, Fall CH, Gigante DP, Guntupalli AM, Horta BL, et al. Maternal height and child growth patterns. *J. Pediatr.* 2013;163(2):549654.

47. Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JWR, Delemarre-Van de Waal H a. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. *Pediatrics* 2008;122(2):313-621.

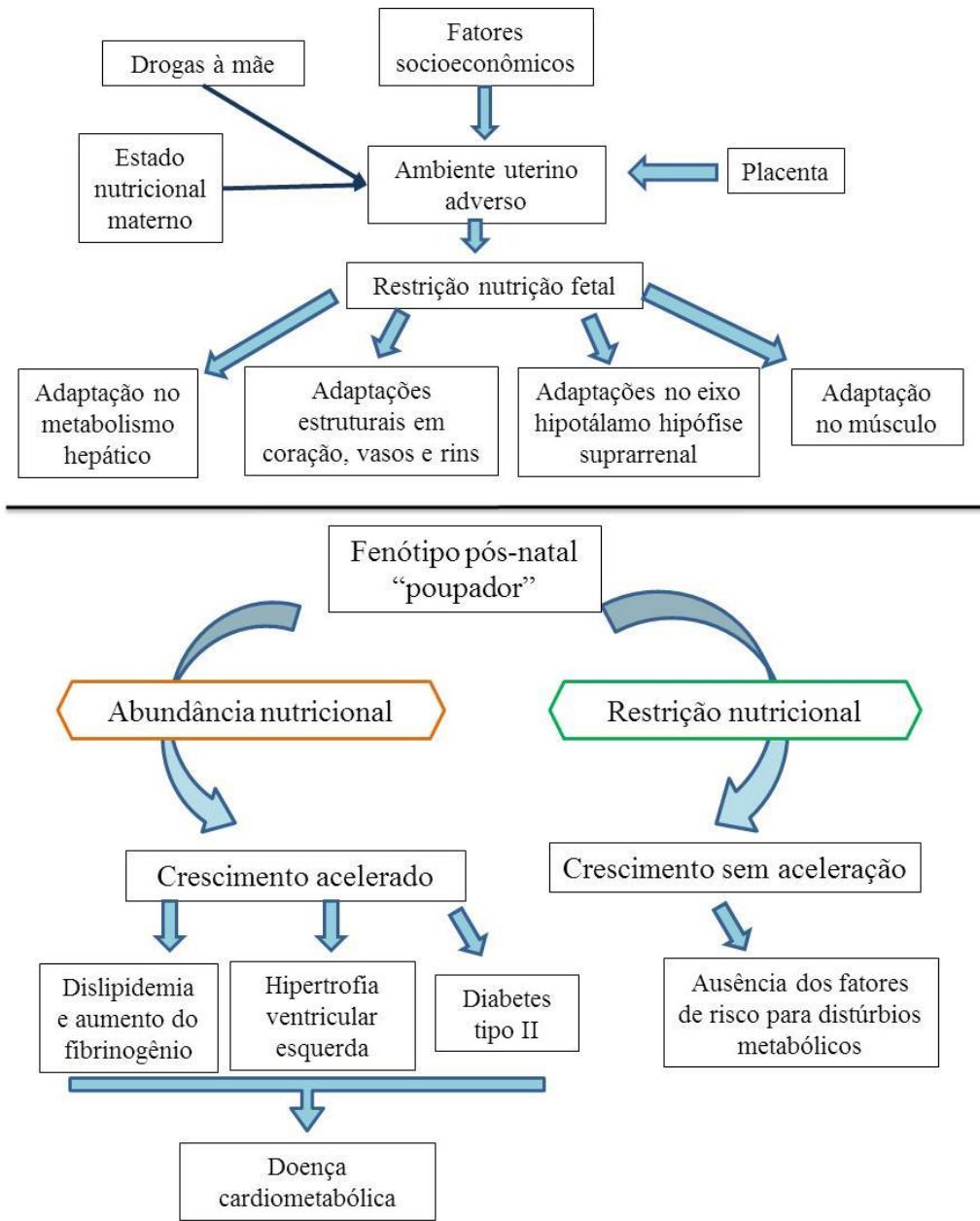
Figura 1 ó Fluxograma de seleção de artigos para integrar a revisão



Quadro 1 ó Glossário de termos e conceitos adotados nesta revisão

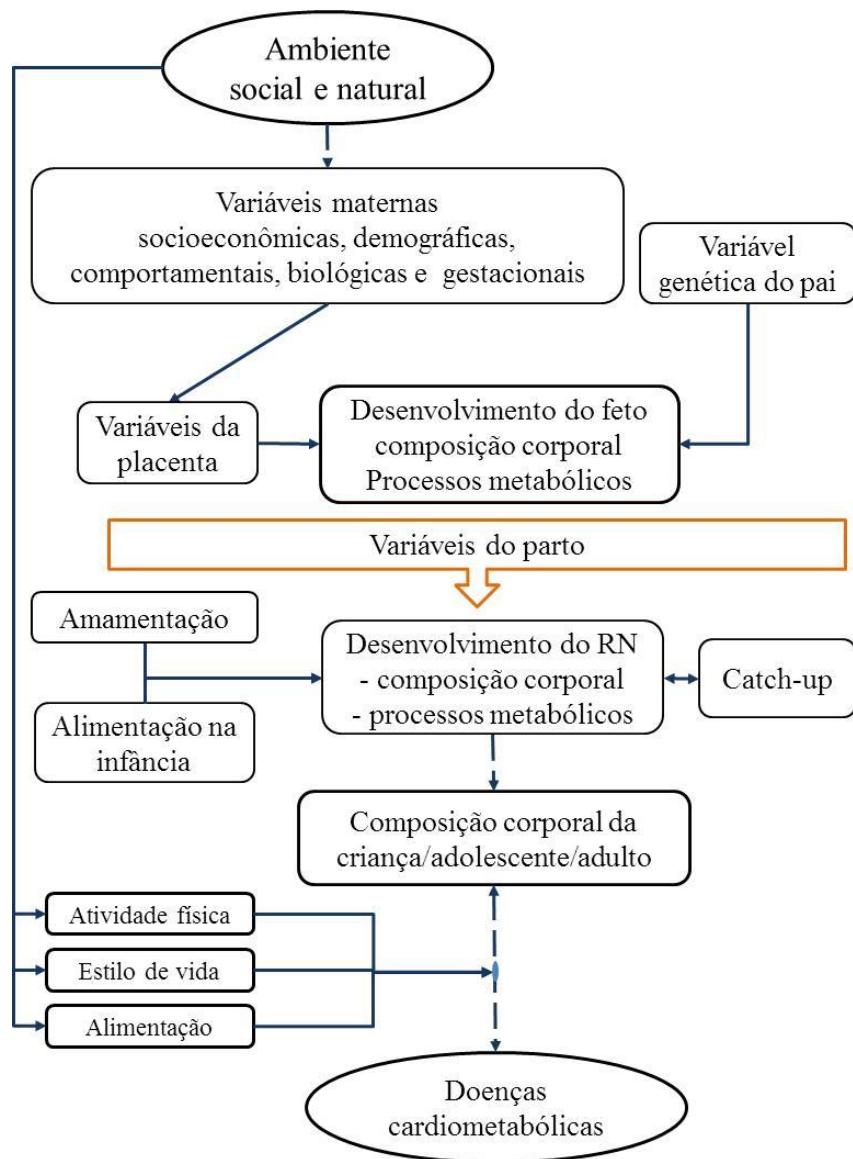
Termos	Conceitos
<i>catch-up growth</i>	período de rápido ganho de peso e/ou de aceleração na velocidade de crescimento que ocorre após um período de desaceleração
epigenética	estudo das alterações na expressão do gene que podem ser transmitidas a prole e que não implicam em alteração na sequência do DNA
hipótese do fenótipo econômico (<i>thrifty phenotype hypothesis</i>)	quando o ambiente fetal é pobre do ponto de vista nutricional o organismo fetal passa por um processo de <i>programação</i> no qual há uma proteção em relação ao desenvolvimento de alguns órgãos (cérebro, coração) mas leva a alterações metabólicas que podem repercutir em fases mais avançadas da vida
plasticidade fenotípica	a capacidade do organismo a partir de um único genótipo desenvolver fenótipos variados em resposta a diferentes estímulos ambientais
programação fetal	alterações estruturais e funcionais que ocorrem no organismo fetal em resposta a estímulos ocorridos em períodos críticos do desenvolvimento
respostas adaptativas preditivas	um processo através do qual o organismo nas fases precoces do desenvolvimento a partir da percepção que tem dos estímulos ambientais prediz o ambiente ao qual será exposto no futuro modificando-se fenotipicamente

Figura 2 - Hipótese do fenótipo poupadão e da resposta adaptativa preditiva



ö

Figura 3 ó Modelo explicativo: doenças cardiometaabólicas



ANEXOS

Anexo A ó Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. Nº. 345/2009 - CEP/CCS

Recife, 14 de dezembro de 2009

Registro do SISNEP FR – 224144
 CAAE – 0328.0.172.000-08

Registro CEP/CCS/UFPE Nº 336/08

Título: “Influência do baixo peso ao nascer a termo no estado nutricional, as alterações metabólicas e quociente de inteligência em adolescentes: um estudo de coorte na Zona da Mata Meridional de Pernambuco”.

Pesquisador Responsável: Pedro Israel Cabral de Lira

Senhor Pesquisador:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 01 de dezembro de 2009.

Ressaltamos que o pesquisador responsável deverá apresentar um relatório ao final da pesquisa.

Atenciosamente

Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto
 Coordenador do CEP/ CCS / UFPE

Ao
 Dr. Pedro Israel Cabral de Lira
 Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente – CCS/UFPE