

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ANTONIO FERNANDO SILVA XAVIER JÚNIOR**

**ÍNDICE PERÍMETRO CEFÁLICO-PARA-ESTATURA: PROPOSIÇÃO DE UM NOVO  
INDICADOR DE DESNUTRIÇÃO NO INÍCIO DA VIDA E SUA ASSOCIAÇÃO COM A  
OBESIDADE E FATORES DE RISCO METABÓLICO**

**Maceió - Alagoas**

**2019**

**ANTONIO FERNANDO SILVA XAVIER JÚNIOR**

**ÍNDICE PERÍMETRO CEFÁLICO-PARA-ESTATURA: PROPOSIÇÃO DE UM NOVO  
INDICADOR DE DESNUTRIÇÃO NO INÍCIO DA VIDA E SUA ASSOCIAÇÃO COM A  
OBESIDADE E FATORES DE RISCO METABÓLICO**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Alagoas como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Haroldo da Silva Ferreira

Coorientadora: Prof. Dra. Monica Lopes de Assunção

Maceió - Alagoas

2019

**Catologação na fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**  
**Divisão de Tratamento Técnico**  
Bibliotecário: Marcelino de Carvalho

- X3i Xavier Júnior, Antonio Fernando Silva.  
Índice perímetro cefálico-para-estatura : proposição de um novo indicador de desnutrição no início da vida e sua associação com a obesidade e fatores de risco metabólico / Antonio Fernando Silva Xavier Júnior. – 2019.  
138 f. : il.
- Orientador: Haroldo da Silva Ferreira.  
Coorientadora: Monica Lopes de Assunção.  
Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Alagoas.  
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Maceió, 2019.
- Inclui bibliografias.  
Anexo: f. 138.
1. Antropometria. 2. Síndrome metabólica. 3. Obesidade. 4. Dislipidemias. 6. Epidemiologia - Pesquisa. I. Título.

CDU: 613.24/.25



Universidade Federal de Alagoas  
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde  
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

ICBS - UFAL – Campus A. C. Simões  
Av. Lourival Melo Mota, S/N  
Cidade Universitária – Maceió-AL  
CEP: 57072-900  
E-mail: ppgcs9@gmail.com  
Fone: 82 3214 1850

## Folha de Aprovação

Antonio Fernando Silva Xavier Júnior

Índice perímetro cefálico-para-estatura: proposição de um novo indicador de desnutrição no início da vida e sua associação com a obesidade e fatores de risco metabólico

Tese submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Alagoas e aprovada em 27 de Junho de 2019.

### Banca Examinadora

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Eurica Adélia Nogueira Ribeiro – (UFAL)

Prof. Dr. Nassib Bezerra Bueno - (UFAL)

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Luciana Costa Melo – (UNCISAL)

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esta tese de doutorado às mulheres guerreiras presentes na minha vida, exemplos de luta e dedicação para com o outro. O amor incondicional, demonstrado por elas, motiva e constrói histórias de vidas.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, **a Deus**, por tudo que tem permitido em minha vida.

À **minha família**, especialmente à minha mãe, por todo o amor incondicional e incentivo, meu irmão, minha cunhada, meus sobrinhos e minhas tias, que dão significado à realização de todas as conquistas.

Ao **meu orientador, professor Dr. Haroldo da Silva Ferreira**, por me orientar desde o Mestrado em Nutrição e acreditar na possibilidade de desenvolvimento de trabalhos necessários ao meu crescimento no âmbito da pesquisa científica.

À **professora Dra. Mônica Lopes de Assunção**, por todo acolhimento, coorientação e amizade ao longo desses anos.

À comunidade acadêmica da **Universidade Federal de Alagoas (UFAL)**, pelo acolhimento e acesso a uma educação pública e de qualidade.

À **Secretaria Municipal de Saúde**, especialmente, à: Laís Donato, Quitéria Ferreira, Sônia Moura, pelo apoio, companheirismo e amizade.

Aos integrantes da equipe do **II Diagnóstico de Saúde da População Materno Infantil do Estado de Alagoas**, participantes ou não do **Laboratório de Nutrição Básica e Aplicada (LNBA)** da Faculdade de Nutrição, UFAL. Especialmente representadas nas pessoas de: Riquelane, Monique, Tainá, Abel, Janaína, Tamara, Andressa e Luitgard.

Ao **Centro Universitário Tiradentes**, representado pelas professoras Dra. Daniela do Carmo Kabengelle e MSc. Mônica Melo, por todo incentivo e apoio à realização deste Doutorado.

A todas **as famílias participantes do projeto** que contribuíram voluntariamente para o desenvolvimento desta pesquisa.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas (FAPEAL)**, ao edital PPSUS (FAPEAL/CNPq/SESAU) pelo financiamento do projeto.

Aos professores e alunos do programa, pelo processo de aprendizagem durante as disciplinas cursadas e às amizades construídas a partir desse contato, especialmente Layse, Mariana, Ana Carolina, Luciana, Flávio e Fabiano.

Ao Jonathan Guedes, secretário do **Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde (ICBS)**.

Aos professores membros da banca examinadora pelas contribuições e disponibilidade.

A todos os envolvidos que, direta ou indiretamente, contribuíram na realização desse trabalho.

E, por fim, um agradecimento carinhoso aos amigos que, de forma solidária, se fazem presentes na minha vida, especialmente a Patrícia, Daniela, Taís, Moana, Alba, Tiago, Fábio, Rosimeyre e Filipe.

*“O que dá o verdadeiro sentido ao encontro é a busca, e é preciso andar muito para se alcançar o que está perto...”*

(José Saramago)

## RESUMO

A desnutrição no início da vida (DESIVida) tem sido associada à ocorrência de doenças crônicas na idade adulta. Em adultos, essa condição tem sido identificada pelo déficit estatural. No entanto, outros fatores não nutricionais também podem determinar baixa estatura. Dependendo do insulto, o corpo humano compromete o ganho de peso, preservando o crescimento cerebral, resultando em indivíduos desproporcionais. Nesse contexto, a presente tese objetivou caracterizar o Índice Perímetro Cefálico-para-Estatura (IPCE) como preditor para DESIVida e sua relação com a obesidade e síndrome metabólica na fase adulta da vida em mulheres, bem como identificar possíveis fatores de confundimento associados a sua ocorrência. Para isso, além da revisão da literatura, foram elaborados dois artigos. O primeiro objetivou validar um novo indicador antropométrico para DESIVida. A partir da estatura e perímetro cefálico de uma amostra probabilística de 3.109 mulheres, foi calculado o Índice Perímetro Cefálico-para-Estatura:  $IPCE = (\text{cabeça} \times 2.898) / \text{estatura}$ .  $IPCE > 1,028$  (percentil 75) foi o melhor ponto de corte para prever obesidade (melhor balanço entre sensibilidade / especificidade, maior área sob a curva ROC e coeficiente de correlação mais alto) e foi usado para definir a condição de desproporção corporal. A força das associações com vários desfechos foi testada tanto pela desproporcionalidade quanto pela baixa estatura (estatura  $\leq$  percentil 25: 153,1 cm). Na análise ajustada para fatores de confundimento (idade, tabagismo e escolaridade), a força das associações entre a desproporcionalidade corporal e os desfechos analisados foi maior do que a observada quando a baixa estatura foi utilizada. Respectivamente, as razões de prevalência observadas (IC 95%) foram ( $P < 0,05$  para todas as comparações): obesidade: 2,61 (2,17-3,15) vs 1,09 (0,92-1,28); obesidade abdominal: 2,11 (1,86-2,40) vs 1,42 (1,27-1,59); hipertensão arterial: 1,24 (1,02-1,50) versus 0,90 (0,75-1,08); hipercolesterolemia: 2,98 (1,47-6,05) vs 1,65 (0,91-2,99); e hipertrigliceridemia: 1,47 (1,07-2,03) vs 0,91 (0,69-1,21). Logo, a desproporção corporal pode ser considerada como um indicador mais preciso da DESIVida do que a baixa estatura, de forma que um IPCE alto pode ser devido a adaptações metabólicas à desnutrição no início da vida. O segundo artigo objetivou identificar a prevalência e os fatores associados à ocorrência do IPCE elevado e sua associação com desfechos metabólicos, em mulheres de um estado do nordeste brasileiro. Também foi um estudo transversal, com amostra probabilística representativa das mulheres de 20 a 49 anos do estado de Alagoas. A elevada desproporção da cabeça-para-estatura foi definida pelo  $IPCE > 1.028$ . Foram analisadas 3.109 mulheres, das quais 56,3% pertenciam às classes de mais baixo nível econômico (D e E). A prevalência de IPCE elevado foi de 25%, condição que esteve independentemente associada às seguintes variáveis: classes econômicas C (RP=1,33; IC95%:1,02-1,76) e D+E (RP=1,56; IC95%:1,20-2,03), faixas etárias de 30 a 39 (RP=1,35; IC95%:1,14-1,60) e de 40-49 anos (RP=1,73; IC95%:1,47-2,04), e idade da menarca menor que 12 anos (RP=1,23; IC95%: 1,07– 1,41). Todos os indicadores de maior adiposidade corporal se associaram ao elevado IPCE: obesidade (PR = 1,73; IC95%: 1,55-1,94), % de gordura corporal  $\geq 33$  (PR = 1,35; IC95%: 1,26-1,46), circunferência da cintura  $>80$  cm (RP=1,16; IC95%: 1,09-1,22) e síndrome metabólica (RP=1,19; IC95%:1,03-1,40). O elevado IPCE esteve associado à maior faixa etária, menor classe econômica, idade de menarca menor que 12 anos, obesidade, circunferência da cintura  $>80$  cm e síndrome metabólica. Esses resultados evidenciam que o elevado IPCE pode ser considerado um marcador de adaptações metabólicas impostas pela desnutrição sofrida no início da vida.

**Palavras-chave:** Índices antropométricos. Fatores de risco metabólicos. Risco cardiovascular. Obesidade. Dislipidemia. Pesquisa epidemiológica.

## ABSTRACT

Undernutrition in early life (UELIFE) has been a condition associated with greater occurrence of chronic diseases in adulthood. In adults, this condition has been identified by stature deficit. However, other non-nutritional factors may also determine short stature. Depending on the insult, the human body compromises weight gain and length, preserving brain growth, resulting in disproportionate individuals. In this context, the present work aimed to characterize the Head-to-Height Index (HHI) as a predictor for UELIFE and its relationship with obesity and metabolic syndrome in the adult phase of life in women, as well as to identify possible confounding factors associated with its occurrence. For this, besides the literature review, two articles were elaborated. The first aimed to validate a new anthropometric indicator for UELIFE. From the height and cephalic perimeter of a probabilistic sample of 3,109 women, the head-height index was calculated:  $HHI = (\text{head} \times 2,898) / \text{height}$ .  $HHI > 1.028$  (75th percentile) was the best cutoff point for predicting obesity (better balance between sensitivity / specificity, higher area under the ROC curve and higher correlation coefficient) and was used to define the condition of body disproportion. The strength of associations with several outcomes was tested for both isproportionality and short stature (height  $\leq$  25th percentile: 153.1cm). In adjusted analysis for confounding factors (age, smoking, and education level), the strength of the associations between body disproportionality and the analyzed outcomes was greater than that observed when short stature was used. Respectively, the observed prevalence ratios (95% CI) were ( $P < 0.05$  for all comparisons): obesity: 2.61 (2.17–3.15) vs 1.09 (0.92–1.28); abdominal obesity: 2.11 (1.86–2.40) vs 1.42 (1.27–1.59); high blood pressure: 1.24 (1.02–1.50) vs 0.90 (0.75–1.08); hypercholesterolemia: 2.98 (1.47–6.05) vs 1.65 (0.91–2.99); and hypertriglyceridemia: 1.47 (1.07–2.03) vs 0.91 (0.69–1.21). Therefore, body disproportion can be considered as a more accurate indicator of UELIFE than short stature. While short stature may be genetically determined, a high HHI may be due to metabolic adaptations to undernutrition in early life. The second article aimed to identify the prevalence and factors associated with the occurrence of elevated HHI and its association with metabolic outcomes in women from a Brazilian Northeastern state. It was also a cross-sectional study, with a probabilistic sample representative of women aged 20 to 49 years of age of Alagoas. The high head-to-height disproportion was defined by  $ICE > 1.028$ . A total of 3,109 women were studied, of which 56.3% belonged to the lower economic classes (D and E). The prevalence of elevated ICE was 25%, a condition that was independently associated to the following variables: economic classes C (RP = 1.33; 95% CI: 1.02-1.76) and D + E (RP = 1.56; 95% CI: 1.20-2.03), age ranges from 30 to 39 (RP = 1.35; 95% CI: 1.14-1.60) and from 40-49 years (RP = 1.73; 95% CI 1.47-2.04), and age of menarche less than 12 years (RP = 1.23; 95% CI: 1.07-1.41). All the indicators of greater body fatness were associated with high ICE: obesity (PR = 1.73; 95% CI: 1.55-1.94), body fat%  $\geq$  33 (PR = 1.35; 95% CI: 1.16-1.46), waist circumference  $>$  80 cm (RP = 1.16; 95% CI: 1.09-1.22) and metabolic syndrome (OR = 1.19, 95% CI 1.03-1.40). High ICE was associated with the highest age group, lower economic class, menarche age less than 12 years, obesity, waist circumference  $>$  80 cm and metabolic syndrome. These results show that high ICE can be considered a marker of metabolic adaptations imposed by malnutrition experienced in early life.

**Keywords:** Anthropometric indices. Metabolic risk factors. Cardiovascular risk. Obesity dyslipidemia. Epidemiological survey.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ABEP – Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa  
AIG – Adequado para Idade Gestacional  
BPN – Baixo Peso ao Nascer  
CC – Circunferência de Cintura  
CA – Circunferência abdominal  
DCNT – Doenças crônicas e não transmissíveis  
DESIVida – Desnutrição no Início da Vida  
DEXA – Densitometria por raios-X de dupla energia  
DP – Desvio Padrão  
HHI – Head-to-Height Index  
IC – Intervalo de Confiança  
IPCE – Índice Perímetro Cefálico-para-Estatura  
IDF – International Diabetes Federation  
IMC – Índice de Massa Corporal  
OMS – Organização Mundial de Saúde  
OPAS – Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud  
PC – Perímetro Cefálico  
PIG – Pequeno para Idade Gestacional  
PIN – Peso Insuficiente ao Nascer  
PNDS – Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher  
RCIU – Retardo do Crescimento Intra-uterino  
RI – Resistência a Insulina  
RP – Razão de Prevalência  
SM – Síndrome Metabólica  
SUS – Sistema Único de Saúde  
UeLife - Undernutrition in early life  
UNICEF – United Nations Children's Fund  
WHO – World Health Organization

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b>	Representação esquemática das vias relacionadas a resistência à insulina e sua relação com o metabolismo dos lipídios e a obesidade.	29
<b>Figura 2:</b>	Esquema da programação durante o período de desenvolvimento referente aos primeiros 1000 dias de vida.	40
<b>Figura 3:</b>	Fatores determinantes do crescimento fetal.	55
<b>Figura 4:</b>	Esquema das associações entre as medidas antropométricas maternas pré-gestacional e das medidas neonatais ao nascimento.	57
Artigo 1		
<b>Figure 1 -</b>	Flow diagram of the participant selection process.	64
Artigo2		
<b>Figura 1:</b>	Gráfico acíclico direcionado, representando o modelo múltiplo hierarquizado, das relações de associação entre desnutrição no início da vida, para a obesidade, obesidade abdominal, adiposidade corporal e síndrome metabólica, ajustado para faixa etária, classe socioeconômica e menarca precoce em mulheres de 20 a 49 anos residentes no estado de Alagoas, Brasil, 2014.	98

## LISTA DE TABELAS

### Artigo 1

Table 1 -	Accuracy of different cutoff points applied to HHI (Head-to-Height Index) in the prediction of obesity	66
Table 2 -	Pearson's correlation coefficients between the dependent variables and the independent variables: stature (cm) or Head-to-Height Index	67
Table 3 -	Mean ( $\pm$ SD), prevalence, unadjusted and adjusted prevalence ratio (PR) of anthropometric, biochemical, and health variables, according to two indicators of undernutrition in early life: head disproportion and short stature	67

### Artigo 2

Tabela 1 -	Distribuição e razão de prevalência (RP) de Índice PerímetroCefálico-para-estatura (IPCE) elevado, segundo variáveis demográficas, econômicas e de estilo de vida de Mulheres de 20 a 49 anos residentes no estado de Alagoas, Brasil, 2014.	94
Tabela 2 -	Classificação do estado nutricional pelo Índice de Massa Corporal (IMC), segundo os quartis do Índice Perímetro Cefálico-para-Estatura (IPCE) de mulheres de 20 a 49 anos residentes no estado de Alagoas, 2014.	95
Tabela 3 -	Distribuição e razão de prevalência de Índice Perímetro Cefálico-para-Estatura (IPCE) elevado segundo condição de saúde de mulheres de 20 a 49 anos residentes no estado de Alagoas, Brasil, 2014.	95
Tabela 4 -	Características demográficas, antropométricas, níveis de pressão arterial e parâmetros bioquímicos, segundo a ocorrência de Índice Perímetro Cefálico-para-estatura (IPCE) elevado em mulheres de 20 a 49 anos residentes no estado de Alagoas, Brasil, 2014.	96
Tabela 5 -	Análise multivariável por regressão de Poisson para estimativa das razões de prevalências (RP) brutas e ajustadas para ocorrência de Índice Perímetro Cefálico-para-estatura (IPCE) elevado segundo modelo hierarquizado em mulheres de 20 a 49 anos residentes no estado de Alagoas, Brasil, 2014.	97
Tabela 6 -	Estimativa do modelo de regressão de Poisson para a obesidade, obesidade abdominal, adiposidade e síndrome metabólica, bruta (bivariada) e múltiplo hierarquizado (ajustado)*, em mulheres de 20 a 49 anos residentes no estado de Alagoas, Brasil, 2014.	98

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1. <b>Obesidade</b> .....	18
2.1.1. Obesidade: aspectos epidemiológicos e a transição nutricional.....	18
2.1.2. Conceitos e diagnóstico no contexto dos estudos epidemiológicos.....	22
2.1.3. Origem multifatorial da obesidade: um reflexo da capacidade adaptativa do ser humano para manutenção da vida.....	26
2.1.4. A obesidade e a síndrome metabólica (SM).....	32
2.2. <b>Programação fetal e a obesidade</b> .....	34
2.2.1. Contextos metabólicos e a programação fetal da obesidade e SM: teoria do fenótipo econômico (“ <i>thrifty phenotype</i> ”), teoria do <i>mismatch</i> e o “ <i>catch up growth</i> ” no contexto dos “primeiros 1000 dias de vida”.....	34
2.2.2. O retardo do crescimento intrauterino, a insulina, o IGF-1 e os glicocorticóides.	40
2.2.3. O perímetro cefálico, o “ <i>head sparing</i> ”, ou a preservação do crescimento cerebral em detrimento da estatura, e o catch up growth: um solo fértil para caracterização de um biomarcador de efeito ou trajetória de vida na fase adulta da vida?.....	42
2.2.4. Classe econômica, gênero e peso ao nascer: reflexo de iniquidade em saúde e solo comum para ocorrência de obesidade e síndrome metabólica na fase adulta da vida.....	49
3. <b>RESULTADOS</b> .....	62
3.1. <b>Artigo 1 (Developmental origins of health and disease: a new approach for the identification of adults who suffered undernutrition in early life)</b> .....	62
3.2. <b>Artigo 2 (Desproporção cabeça-para-estatura: uma situação de vulnerabilidade para obesidade e síndrome metabólica)</b> .....	71
4. <b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	100
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	101
<b>ANEXO A</b> .....	139

# **INTRODUÇÃO**

## 1 INTRODUÇÃO

No Brasil, as doenças crônicas e não transmissíveis (DCNT) são mais prevalentes nos segmentos populacionais mais pobres (SCHMIDT et al., 2011). Ressalta-se a necessidade de maior atenção junto ao contingente populacional especialmente mais vulnerável aos problemas nutricionais, como mães e crianças, frente às demandas fisiológicas decorrentes dos processos de reprodução e crescimento (BARKER et al., 1990). Isto, porque, a desnutrição sofrida no início da vida pode levar a mudanças severas na estrutura corporal, na fisiologia e/ou no metabolismo do corpo humano (BARKER et al., 1993; SUZUKI, 2018).

Essas alterações estão associadas com doenças crônico-degenerativas na fase adulta (WHO, 2000; FERREIRA et al., 2017). Nesse aspecto, vários autores corroboram a idéia da gênese ou programação intra-uterina (BARKER, 1994; STEIN et al., 2004; VEIGA et al., 2010), salientando a importância do período gestacional e pós natal imediato. Evidencia-se, então, o estabelecimento da noção de períodos críticos do desenvolvimento, períodos estes de extrema importância, principalmente quando se pensa em sistema nervoso central (SNC), que é o centro de controle e integração para diversas atividades metabólicas. Hipotetiza-se que estas alterações podem ser “programadas” irreversivelmente para economizar energia, reduzir o crescimento linear e favorecer o armazenamento de gordura, mecanismos desenvolvidos como forma de garantir a sobrevivência do indivíduo (BARKER, 1994; SAWAYA; ROBERTS, 2003; FERREIRA et al., 2005; FERREIRA et al., 2013; FERREIRA et al., 2017).

Para fins operacionais, assumindo os pressupostos teóricos de Barker e colaboradores (BARKER et al., 1990) e considerando o paradigma atual, para origem das doenças explicado pela DOHaD (SUZUKI, 2018), ao longo desta tese, assumiremos a baixa estatura como indicador “padrão ouro” de desnutrição no início da vida.

Dessa forma, acredita-se que o retardo do crescimento intra-uterino (RCIU) (LARKIN; CHAUHAN; SIMHAN, 2017), assim como a “baixa estatura”, aumenta o risco para ocorrência de síndrome metabólica (SM) (FLORENCIO et al., 2007; VEIGA et al., 2010; SILVA; MARTINS; ARAÚJO, 2011; FERREIRA et al., 2017), que pode ser entendida como um conjunto de fatores de risco, que se interrelacionam e predispoem a ocorrência de doenças cardiovasculares (DCV) e diabetes. Esses fatores incluem hiperglicemia, aumento da pressão arterial, níveis elevados de triglicérides, níveis baixos de colesterol de lipoproteína de alta densidade e obesidade (especificamente, a adiposidade abdominal) (ALBERTI et al., 2009).

Esse RCIU também está associado com déficits da circunferência cefálica (STRAUSS; DIETZ, 1998; FERREIRA et al., 2013) e consequente alteração do crescimento da cabeça, sendo mais evidente quando o estresse nutricional ocorre na fase gestacional ou durante os primeiros dois anos de vida. Tais características tem apresentado uma relação direta com a ocorrência de enfermidades, tanto na infância (IVANOVIC et al., 2004; CHEONG et al., 2008) quanto na fase adulta (MORTIMER; SNOWDON; MARKESBERY, 2008).

Estudos sugerem que a idade, momento e intensidade do episódio de má nutrição e a história de vida após a desnutrição podem comprometer a utilização do indicador “baixa estatura” em sua associação com a síndrome metabólica na fase adulta da vida (FERREIRA et al., 2005; SILVA; MARTINS; ARAÚJO, 2011). Por outro lado, alguns autores (HUXLEY; SHIELL; LAW, 2000; ROLLINS; COLLINS; HOLDEN, 2010; FERREIRA et al., 2013), considerando a menor variação entre grupos etários e étnicos, sugerem que, quando comparada a estatura, a medida do perímetro cefálico reflete melhor as condições de nutrição ocorridas precocemente na vida, tornando-se mais indicado como preditor de saúde e qualidade de vida, bem como do risco de ocorrência de doenças cardiovasculares na fase adulta (MACCHIAVERNI; BARROS FILHO, 1998; RISNES et al., 2009).

No entanto, não foram identificados no Brasil estudos que relacionem o perímetro cefálico de adultos com síndrome metabólica, hipertensão arterial, obesidade abdominal, dislipidemia e diabetes. Acredita-se que tais estudos forneceriam informações necessárias ao desenvolvimento de ações mais efetivas no âmbito da saúde da população.

Frente ao exposto, a presente tese objetivou caracterizar o Índice Cabeça-para-estatura (ICE) como indicador de desnutrição no início da vida (DESIVida) e sua relação com a obesidade e os fatores de risco metabólico na fase adulta da vida em mulheres, bem como identificar possíveis fatores de confundimento associados a sua ocorrência.

Para isso, são apresentados dois artigos. O primeiro, denominado "*Developmental origins of health and disease: a new approach for the identification of adults who suffered undernutrition in early life*", encontra-se publicado na *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* (FERREIRA et al., 2018). O segundo intitula-se "Desproporção cabeça-para-estatura: uma situação de vulnerabilidade para obesidade e síndrome metabólica", será oportunamente submetido à publicação. Na estruturação da tese, esses dois artigos encontram-se precedidos por uma revisão da literatura relativa à temática abordada.

# **REVISÃO DA LITERATURA**

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Obesidade

#### 2.1.1 Obesidade: aspectos epidemiológicos e a transição nutricional

Nos últimos 40 anos, têm-se delineado uma tendência crescente referente à prevalência de sobrepeso e obesidade, de forma que, a partir dos anos 80, percebe-se ao redor do mundo, que o aumento de peso tem representado uma significativa carga relacionada às doenças para vários países (STEVENS et al., 2012; SMITH; SMITH, 2016; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016), apresentando-se como um problema pandêmico (AFSHIN et al., 2017).

É importante ressaltar que, embora a obesidade tenha aumentado na maioria dos países, os níveis e as tendências apresentam uma variação substancial (YATSUYA et al., 2014). Alguns países classificados como desenvolvidos, que vinham apresentando crescimento das suas taxas de prevalência para o excesso de peso e para obesidade, entre os anos de 2005 a 2013 (NG et al., 2014), parecem ter alcançado um platô nos últimos anos (CHOOI; DING; MAGKOS, 2019). No entanto, projeta-se um crescente aumento para essa prevalência entre os países em desenvolvimento (NG et al., 2014).

A prevalência geral de obesidade no mundo, estimada em 2015, foi de 5,0% para crianças e de 12% para adultos. No geral, entre os adultos, a prevalência de obesidade foi mais elevada para as mulheres em todas as faixas etárias (COLLABORATORS et al., 2017). Para a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que entre 1975 e 2016, a prevalência de obesidade tenha triplicado, fazendo com que atualmente mais de 1,9 bilhões de adultos com 18 anos ou mais apresentem excesso de peso (39%), dos quais cerca de um terço são obesos (13%). Tanto o excesso de peso (40% vs. 39%) quanto a obesidade (15% vs. 11%) foram maiores entre mulheres (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). Caso as tendências se confirmem nos próximos anos, pode ser estimado que, até 2030, 38% e 20% da população mundial adulta apresentará sobrepeso e obesidade, respectivamente (SMITH; SMITH, 2016).

Essa elevação de valores, referente ao parâmetro de Índice de Massa Corpórea (IMC), é hoje um dos mais relevantes problemas a serem enfrentados e deve estar presente no contexto de monitoramento de saúde das populações. Pois o IMC, entre os fatores de risco que necessitam ser avaliados, relacionados à carga global de doenças e lesões, foi o componente que apresentou o maior aumento desde a década de 1990, ficando compreendido

entre as cinco principais causas de mortes evitáveis e anos de vida perdidos por incapacidade (JAACKS et al., 2019).

Nesse contexto, tem sido demonstrado que o monitoramento da prevalência da obesidade é extremamente relevante para efetividade de programas e ações de saúde pública de prevenção da obesidade. Por exemplo, a comparação de estudos de prevalência realizados nos EUA, entre 2013-2014 e 2015-2016, estimou que atualmente 39,8% dos adultos apresentaram obesidade. Este problema foi maior para adultos de meia idade (idade de 40-49 anos), alcançando 42,8%. Para mulheres com 20 anos ou mais, foi estimado uma prevalência de aproximadamente 41,1%, semelhante a de homens (39,6%), não apresentando diferença estatísticas entre os sexos (HALES et al., 2017).

Na Espanha, um estudo de tendência com inquéritos nacionais de saúde estimou que, em 2012, aproximadamente 16,7% da população apresentava obesidade. Entre homens e mulheres, a prevalência foi de 17,6% e 15,7%, respectivamente. Esse mesmo estudo descreveu um aumento da ocorrência de sobrepeso e obesidade, de 1987 a 2012, especialmente entre homens (BASTERRA-GORTARI et al., 2017). Em contextos mais pobres do continente africano, existem diferenças intra-regionais entre zona rural e urbana. Por exemplo, na zona rural de Gana, a prevalência da obesidade foi de 1,3% nos homens e 8,3% nas mulheres. Já na zona urbana, houve um aumento da magnitude do problema, especialmente entre as mulheres (33,9% vs. 6,9%), caracterizando situações de iniquidades (AGYEMANG et al., 2016).

Na Argentina, segundo os resultados da pesquisa nacional de saúde de 2013, percebe-se que tanto o sobrepeso (43,3% vs. 36,4%) quanto a obesidade (29,9% vs. 18,8%) foram mais frequentes entre os homens do que entre as mulheres. Essas taxas ainda aumentam com a idade e com o menor nível educacional (GALANTE et al., 2015).

Já no Chile, os resultados preliminares da última pesquisa nacional de saúde, realizada entre 2016 e 2017, demonstram uma prevalência geral de sobrepeso e obesidade de 39,8%, e 31,2%, respectivamente. No entanto, percebem-se diferenças entre os sexos, onde o sobrepeso foi mais freqüente entre os homens (43,3% vs. 31,3%) e a obesidade entre as mulheres (33,7% vs. 28,6%) (MINISTERIO DE SALUD, 2017).

No Brasil, segundo os resultados da última Pesquisa Nacional de Saúde em 2013, a prevalência geral de obesidade foi de 20,8%. No entanto, percebe-se que a obesidade foi mais frequente entre as mulheres quando comparadas aos homens (24,4% vs. 16,8%). Também é importante ressaltar que existem diferenças intra-regionais para essa prevalência no País. Por

exemplo, na região Nordeste essa prevalência foi de 21,5% e no estado de Alagoas foi de 26,2% (IBGE, 2015).

Um estudo longitudinal, com indivíduos pertencentes à coorte de nascimentos de 1982, da cidade de Pelotas, Sul do Brasil, descreveu uma maior prevalência de excesso de peso entre homens (62,9% vs. 52,4%) e uma maior prevalência de obesidade entre mulheres (23,8% vs. 22,1%) (LIMA et al., 2015).

É importante salientar que, embora a prevalência global de excesso de peso e obesidade esteja aumentando, existem variações entre diferentes regiões, países e sexo. As maiores prevalências de excesso de peso (sobrepeso/obesidade), definido para índices de massa corporal  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, foram estimadas para o continente Americano, Europa e Mediterrâneo Oriental, de 61,1%, 54,8% e 46,0%, respectivamente. Por outro lado, as menores taxas permanecem entre os países mais pobres, como: África (26,9%), Sudeste Asiático (13,7%) e Pacífico Ocidental (25,4%) (YATSUYA et al., 2014). Percebe-se que para contextos urbanos da África, a proporção de mulheres em idade reprodutiva que apresentam sobrepeso e a obesidade tem aumentado consideravelmente ao ponto de ter dobrado ou triplicado em 12 dos 24 países (AMUGSI et al., 2017).

No Brasil, existe uma tendência de declínio para a prevalência de déficit de peso estimada para a população com 20 anos ou mais de idade. Declina tanto para homens quanto para mulheres, sendo um pouco mais acentuada para o sexo feminino. Já o comportamento da tendência para as prevalências de excesso de peso e obesidade ao longo de 10 anos apresentou um comportamento inverso, aumentando continuamente tanto para os homens quanto para as mulheres. Entre as pessoas do sexo masculino, a prevalência de excesso de peso aumenta de 42,4% em 2002-2003 para 57,3% em 2013 e a obesidade de 9,3% para 17,5%. No caso das mulheres, é possível observar um aumento mais expressivo, passando de 42,1% em 2002-2003 para 59,8% em 2013, ao passo que a obesidade passa de 14,0% para 25,2% (IBGE, 2015).

Percebe-se que, na segunda metade do século passado, diversos países têm enfrentado mudanças de fase em um contexto adaptativo, de forma que Popkin (1993), em seu trabalho intitulado “Nutritional Patterns and Transitions”, descreve esse cenário caracterizado pelo aumento da obesidade e redução da desnutrição, denominando este processo de transição nutricional, atrelando-o diretamente às configurações demográficas e econômicas de cada época, considerando a história da trajetória humana.

Esse cenário, caracterizado por declínio da ocorrência da desnutrição, da fome entre crianças e adultos e pelo aumento da obesidade, começa a ser vivenciado no Brasil entre as

décadas de 1970 e 1980 (MONTEIRO et al., 1995). Durante a década de 1990 e o início dos anos 2000, o País começou a apresentar um ritmo bem mais acelerado para o aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade, sinalizando um caráter epidêmico para o problema (BATISTA FILHO; RISSIN, 2003; MONTEIRO, 2003).

As mudanças rápidas na estrutura da dieta, especialmente aquelas associadas à urbanização, bem como as grandes mudanças nos tipos de ocupação, estão ligadas ao aumento acelerado da obesidade em adultos na América Latina e na Ásia. Essa ocidentalização da dieta, caracterizada, predominantemente, por uma maior ingestão de gorduras animais e parcialmente hidrogenadas, açúcares associados ao menor consumo de fibras. Adicionalmente, os padrões de atividades relacionadas ao trabalho e lazer estão associados a um gasto energético reduzido. Esse desequilíbrio energético global tem sido o propulsor do crescente aumento da obesidade. Ou seja, o mundo ao final do século passado tem mudado rapidamente, passando de um cenário caracterizado pela maior ocorrência de doenças degenerativas associadas à dieta ocidentalizada, típica de países mais ricos, para um impacto mais global da carga desses agravos, acometendo também a população de países de baixas e médias rendas, que outrora foram marcados pela fome (POPKIN, 1998).

A transição nutricional vivenciada no Brasil desenha claramente uma situação de desigualdade entre as regiões do País, expressando, basicamente, diferenciações sociais na distribuição da obesidade. No início, a prevalência de sobrepeso/obesidade era maior nas regiões mais ricas, sendo esta condição o fator discriminante dos cenários epidemiológicos. No entanto, pode ser verificado que o problema praticamente triplicou entre homens e mulheres maiores de vinte anos no Nordeste. Dentro dessa perspectiva, há mais de 15 anos já era sinalizada uma tendência de aumento da ocorrência da obesidade nos estratos de renda mais baixa, aumentando ainda mais o problema das iniquidades sociais (BATISTA FILHO; RISSIN, 2003).

A industrialização e a conseqüente urbanização favoreceram um aumento da ingestão de calorias e diminuição da atividade física, conduzindo a um estilo de vida ocidental contemporâneo. Isso, porque a industrialização provocou modificações importantes no quadro distributivo da mão de obra, com redução das ocupações no setor primário (agricultura e extrativismo). Deve-se, ainda, acrescentar que a televisão contribui para a delimitação do estilo de vida ocidental mais sedentário, mediante aumento do consumo difundido pela publicidade. A urbanização induziu uma mudança nos padrões de vida e comportamentos alimentares das populações (TARDIDO; FALCÃO, 2006; PINGALI, 2007; PIRGON; ASLAN, 2015; FOX; FENG; ASAL, 2019).

Nesse contexto, é importante ressaltar que, no final da década de 1980, a prevalência de desnutrição crônica em pré-escolares em Alagoas (36,8%) foi sete vezes maior do que a observada em Santa Catarina (4,9%), um dos estados mais ricos do País (MONTEIRO, 1995). Adicionalmente, alguns estudos mais recentes envolvendo mulheres adultas têm identificado que o déficit de estatura, possível consequência dessa desnutrição crônica, tem sido associado à ocorrência de obesidade na fase adulta da vida (FLORÊNCIO et al., 2004; FERREIRA et al., 2005; FLORENCIO et al., 2007; FERREIRA et al., 2017).

Esses achados descrevem a existência de possíveis associações entre a baixa estatura e a obesidade na fase adulta da vida. Ou seja, à medida que essas pessoas pertencentes a contextos mais pobres são expostas ao processo de transição nutricional, marcado por grandes mudanças nos padrões alimentares e de atividade física, elas podem enfrentar, entre outros problemas, dificuldades na manutenção do peso e, conseqüentemente, o desenvolvimento da obesidade (POPKIN; RICHARDS; MONTIERO, 1996; POPKIN, 2001; FLORENCIO et al., 2007; VEIGA et al., 2010; FERREIRA et al., 2017).

### 2.1.2 Conceitos e diagnóstico: no contexto dos estudos de epidemiológicos

O conceito de obesidade preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) reflete um estado ou condição associado ao acúmulo excessivo de gordura no tecido adiposo, geralmente associado ao indesejável balanço energético positivo e consequente aumento de peso (WHO, 2000; HILL; WYATT; PETERS, 2012; 2013; HAND; BLAIR, 2014; GONZALEZ-MUNIESA et al., 2017). O excesso de energia é armazenado em células de gordura que aumentam em tamanho e/ou em número. É essa hiperplasia e/ou hipertrofia das células adiposas que é a lesão patológica da obesidade. Células adiposas aumentadas produzem os problemas clínicos associados à obesidade, seja por causa do aumento de massa gorda ou por aumento da secreção de ácidos graxos livres e numerosos peptídeos dos adipócitos. A consequência desses dois mecanismos são outras doenças, como diabetes mellitus, doença da vesícula biliar, osteoartrite, doenças cardíacas e alguns tipos de câncer (BRAY; CHAMPAGNE, 2004).

A obesidade deve ser entendida como uma doença crônica de etiologia multifatorial complexa que se desenvolve a partir de uma interação entre o genótipo e o meio ambiente, integrando, dessa forma, fatores sociais, comportamentais, culturais, fisiológicos, metabólicos e genéticos (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 1998; APOVIAN, 2016). Esse mesmo contexto etiológico para ocorrência da obesidade, incluindo comportamentos individuais,

fatores macro e microambientais, bem como causas endócrinas, também tem sido relatado entre crianças (SKELTON et al., 2011; AGGARWAL; JAIN, 2018).

O desenvolvimento durante o pré-natal tem sido reconhecido como um período crítico no aspecto etiológico das doenças humanas. Entende-se que um ambiente desfavorável, em uma interação complexa com múltiplos fatores, incluindo uma predisposição genética, está associado a uma programação fetal secundária e a um desequilíbrio nutricional materno-fetal, de forma que, os distúrbios metabólicos maternos podem ter um efeito persistente e intergeracional, aumentando o risco do feto desenvolver obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares (BARKER et al., 1993; SAWAYA; ROBERTS, 2003; SZOSTAK-WEGIEREK, 2014; YAJNIK, 2014; MARCINIAK et al., 2017; MOHAN; BAUMANN; ALEJANDRO, 2018).

Na década de 1970, Keys e colaboradores (1972), estudando uma amostra de 724 homens “saudáveis”, advindos de 12 estudos longitudinais em 5 países e admitindo o pressuposto de correlação para a estatura (menor correlação é o melhor) e para medidas de gordura corporal (maior correlação é o melhor), descreveram o melhor desempenho para *relação entre massa corporal (MC) X estatura (EST-2)*, por eles denominado de Índice de Massa Corporal (IMC), também chamado por alguns de Índice de Quételet, em homenagem ao cientista que primeiro estudou essa relação no século XIX (KEYS et al., 1972).

Em 1995, a OMS passou a utilizar o IMC para classificação do estado nutricional estabelecendo as seguintes categorias: baixo peso ( $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ), eutrófico ( $IMC \geq 18,5$  a  $< 24,9 \text{ kg/m}^2$ ), sobrepeso ( $IMC \geq 25$  a  $< 30 \text{ kg/m}^2$ ) e obesidade ( $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ ) (WHO, 1995; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 1998; AHA/ACC/TOS, 2014).

No Brasil, em 1992, mesmo antes da classificação adotada pela OMS em 1995, uma revisão sistemática descreveu a utilização do IMC como indicador do estado nutricional em estudos epidemiológicos, considerando a facilidade de sua mensuração e a grande disponibilidade de dados de massa corporal e estatura, além da sua relação com morbimortalidade, em associação (ou não) a outras medidas antropométricas. Porém, já fazia referência à necessidade de desenvolvimento de metodologias de campo no âmbito dos estudos epidemiológicos, que expressem melhor a composição corporal (ANJOS, 1992).

Dessa forma, o IMC vem sendo tipicamente usado para definir sobrepeso e obesidade em estudos epidemiológicos (FERREIRA, 2006; GIGANTE et al., 2008; DE LORENZO et al., 2013; AGYEMANG et al., 2016; FERREIRA et al., 2017; HALES et al., 2017; SILVA, 2019). No entanto, é preciso ressaltar que o IMC apresenta baixa sensibilidade para identificação do aumento do percentual de gordura corporal, ocasionado pela grande

variabilidade interindividual para valores iguais de IMC, parcialmente atribuído à idade, sexo e etnia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016; CHOOI; DING; MAGKOS, 2019).

A partir dos resultados do estudo de Framingham (HIGGINS et al., 1987; FLEGAL et al., 2009; KIM et al., 2015; YU et al., 2015), tem reforçado que a ideia que o IMC apresenta uma relação direta com a circunferência abdominal, que é um indicador de risco cardiovascular elevado. Dessa forma, é importante correlacionar os valores de IMC com outras medidas independentes de composição corporal, como por exemplo, o percentual de gordura corporal (% GC).

Estudos envolvendo população adulta, realizados em países desenvolvidos, têm demonstrado que o IMC tem apresentado forte correlação com o percentual de gordura corporal (SACHDEV et al., 2005; FLEGAL et al., 2009; DATTA BANIK; DAS, 2015; YU et al., 2015) e com dobras cutâneas (FRISANCHO; FLEGEL, 1982; ABDULRAZZAQ; NAGELKERKE; MOUSSA, 2011; PELEGRINI et al., 2015; PEREIRA et al., 2015).

Atualmente, preconiza-se que o IMC não seja utilizado com fins avaliativos de forma isolada e independente da estatura, pois pode ser menos efetivo na função preditiva para o percentual de gordura total (SEO; CHOE; TORABI, 2017). Isso, porque o aumento da adiposidade visceral, determinada pela distribuição da gordura corporal e estimado pelo aumento da circunferência da cintura, em associação ao IMC, tem sido mais indicado na predição do aumento de efeitos adversos, relacionados às doenças cardiovasculares (WANG, J. et al., 2003; JANSSEN; KATZMARZYK; ROSS, 2004; HOU et al., 2013; CAMINHA et al., 2017).

Existem outros métodos disponíveis e complementares para avaliação da adiposidade e da gordura corporal em humanos, como pesagem subaquática (densitometria), absorciometria por raio-X de dupla energia (DEXA), ressonância magnética e tomografia computadorizada. No entanto, embora essas técnicas sejam mais precisas, também são mais caras, complexas e demoradas e, conseqüentemente, são contraindicadas para estudos epidemiológicos de base populacional (PATEYJOHNS et al., 2006; THOMSON et al., 2007; HU, 2008; BRAULIO et al., 2010; WILLIAMS et al., 2015).

Em estudos epidemiológicos, as medidas antropométricas de adiposidade e gordura corporal, comumente associada ao IMC, têm sido as dobras cutâneas, circunferência da cintura, relação cintura-quadril (WHO, 1995; CAMHI et al., 2011; GROBER-GRATZ et al., 2013; ROSA et al., 2017).

A circunferência da cintura (CC) tem uma larga aplicabilidade, isso, porque considera-se o seu aumento um fator de risco de morbimortalidade para as Doenças Crônicas

Não Transmissíveis – DCNT (LINHARES et al., 2012; BARROSO et al., 2017; ONONAMADU et al., 2017). No Brasil, estudos que avaliaram a precisão de indicadores antropométricos de obesidade e sua associação com a hipertensão em adultos, têm demonstrado que índices antropométricos como o IMC, CC (SILVA; PETROSKI; PERES, 2013; ALMEIDA et al., 2016) e relação cintura-estatura (RECEst) apresentaram maiores áreas sob a curva (ASC) em relação à hipertensão arterial (CAMINHA et al., 2017).

A aferição da CC é realizada com o indivíduo, na posição anatômica e com o abdômen relaxado, ou seja, ereto, membros superiores estendidos ao longo do tronco, membros inferiores paralelos e ligeiramente separados e com abdômen relaxado. Após a identificação da cintura anatômica, deve ser localizado o ponto médio entre a última costela e a borda superior da crista ilíaca, posteriormente, passa-se a fita ao redor da cintura. O risco para complicações metabólicas, segundo critérios internacionais, é de > 94cm para os homens e >80cm para as mulheres; o risco aumentado é identificado para homens com cintura >102cm e para mulheres >88cm (WHO, 2011).

Adicionalmente, tem-se a utilização da bioimpedância ou a análise de impedância bioelétrica (BIA), que é um método não invasivo, de utilização simples e de baixo custo que avalia a composição corporal, estimando os compartimentos de gordura, massa muscular e hídrico. Um estudo recente comparou sua utilização à tomografia computadorizada, apresentando significativa sensibilidade (83,3%) e especificidade (79,1%) no diagnóstico de gordura visceral. Assim, a BIA surge como um método alternativo, podendo ser utilizado na prática clínica (LEE, Y. et al., 2015) e epidemiológica, não invasiva e considerada uma técnica validada e confiável para estimar a gordura corporal com mínima variabilidade intra e interobservador (BUCHHOLZ; BARTOK; SCHOELLER, 2004; NAGAI et al., 2008; EICKEMBERG et al., 2011).

A BIA toma como base o princípio da condução elétrica através do corpo, mediado por medida indireta (LUKASKI, 1987). Para fins de análise, é necessário supor uma resistência constante do material condutor e estimar o comprimento do caminho condutor a partir da altura de um indivíduo. Além desses parâmetros, a água total do corpo é calculada a partir da medição da impedância através do fluxo de uma pequena corrente. A partir de então, estima-se a composição corporal, assumindo que a água corporal total representa uma proporção fixa de massa magra de aproximadamente 73% (BRAULIO et al., 2010).

Quanto aos pontos de corte para prever excesso de peso referente ao percentual de gordura corporal (%GC), ainda não há um consenso. Com vistas a evitar o critério subjetivo na determinação dos pontos de corte para o excesso de peso, pesquisas atuais têm sugerido

que os pontos de corte para a obesidade em relação ao %GC seja de 23% a 25% em homens e de 30% a 35% em mulheres, visto que valores superiores a estes estiveram mais associados ao aumento do risco para doenças cardiovasculares (ADA/CDA, 1993; LAVIE et al., 2010; SNITKER, 2010).

Logo, mesmo sabendo da boa correlação entre IMC e o percentual de gordura corporal, a acurácia diagnóstica do IMC para diagnosticar a obesidade, em determinados contextos populacionais pode ser limitada (SHABNAM et al., 2012), particularmente, para indivíduos nas faixas intermediárias de IMC, por conta da grande quantidade de falsos positivos entre homens com sobrepeso (GOH et al., 2004; YAJNIK; YUDKIN, 2004; DE LORENZO et al., 2013; BABAI et al., 2016). No entanto, o ponto de corte com limite de  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  tem uma boa especificidade, mas perde mais da metade das pessoas com excesso de gordura entre mulheres (ROMERO-CORRAL et al., 2008). Estes resultados ajudam a explicar a associação da forma U e J entre o IMC e os resultados de morbimortalidade (FLEGAL et al., 2007; FLEGAL et al., 2013). De forma que, entre mulheres, o melhor valor preditivo para identificação de gordura corporal foi para índices de  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  (DATTA BANIK; DAS, 2015).

Dessa forma, parece prudente acreditar que uma análise em conjunto do valor do IMC e a ocorrência de obesidade central seja mais eficaz na identificação de risco aumentado para doenças cardiovasculares em ambos os sexos (ZENG et al., 2014).

Ou seja, parece que tanto a condição de magreza ( $<18,5 \text{ kg/m}^2$ ) quanto a obesidade, quando em cenários clínicos ou de pesquisa epidemiológica, devem ser acompanhadas da avaliação da circunferência da cintura, que é uma medida da adiposidade abdominal, visto que esse conjunto avaliativo permite analisar com maior detalhamento as condições de sobrepeso/obesidade (HRUBY; HU, 2015). Isso, porque se acredita que o aumento da circunferência abdominal se dê pelo aumento da adiposidade visceral e da gordura metabolicamente ativa em torno dos órgãos como, por exemplo, no fígado e músculos, e esteja associada à alteração da regulação metabólica, colocando os indivíduos em situação de maior vulnerabilidade para doença cardiovascular e condições relacionadas (ALBERTI et al., 2009; SELVARAJ et al., 2016; CANON-MONTANEZ et al., 2018).

### 2.1.3 Origem multifatorial da obesidade: um reflexo da capacidade adaptativa do ser humano para manutenção da vida

Na década de 1970, Döner foi o pioneiro na utilização do termo “*programming*” na literatura científica, para explicar o modelo teórico sobre as modificações a longo prazo da expressão gênica produzida por um sinal regulador homeostático durante a citogênese ou sinaptogênese de centros específicos do cérebro. Ou seja, os mecanismos fisiológicos homeostáticos, necessários para qualquer ciclo de vida, são programados por sistemas de controle durante uma fase de organização crítica do desenvolvimento (DÖRNER, 1974).

Nessa ótica, Freinkel, em 1980, usou o termo “*fuel economy*” para descrever como mecanismos fisiopatológicos da hiperinsulinemia podem estar associados a efeitos teratogênicos após o período de organogênese (1º trimestre), relacionados com a hiperplasia e hiperfuncionamento das células  $\beta$  no pâncreas, mecanismo associado à Diabete Gestacional Materna (FREINKEL, 1980).

De forma semelhante à exposição ao excesso alimentar no último trimestre gestacional e o ganho de peso em filhos de mães com diabetes gestacionais, a desnutrição no primeiro trimestre gestacional associada ao baixo peso ao nascer parece estar associada aos efeitos teratogênicos da hiperinsulinemia frente ao excesso alimentar nos primeiros anos de vida (RAVELLI; STEIN; SUSSER, 1976; PLAGEMANN, ANDREAS, 2005).

Sabendo da importância dos dois primeiros anos para o desenvolvimento neuronal, acredita-se que modificações importantes vinculadas a áreas cerebrais podem estar envolvidas nesse mecanismo de “desajuste” para taxas metabólicas, obesidade e diabetes na fase adulta da vida (DÖRNER, 1974; PLAGEMANN et al., 1999; PLAGEMANN, 2005). Pois existem evidências demonstrando que os aspectos nutricionais do início da vida podem levar a adaptações negativas e permanentes do metabolismo do corpo humano, aumentando os riscos para ocorrência de obesidade e doenças associadas, como diabetes tipo 2, hipertensão e dislipidemias (GLUCKMAN et al., 2005; GLUCKMAN et al., 2008; GODFREY; GLUCKMAN; HANSON, 2010; KENT, 2012).

Nesse contexto, paralelamente, parece existir uma redução da vascularização nas células betas das *Ilhotas de Langerhans* no pâncreas, comprometendo a produção de insulina e induzindo o feto, durante o período de insulto nutricional, uma sensibilidade periférica à insulina, ocasionado pelo aumento da expressão de receptores para insulina, nos tecidos, músculos esqueléticos e tecido adiposo, como mecanismo de atender às necessidades de armazenar energia, base da teoria do fenótipo econômico postulada por Hales & Barker (HALES; BARKER, 1992).

Ou seja, experiências ou cenários ambientais vinculados ao início da vida do indivíduo podem programar a resposta do organismo por três mecanismos básicos, por resultados desse

insulto ou estímulo inicial: dano direto; deleção, alteração de uma estrutura somática e resposta fisiológica adaptativa (LUCAS, 1994).

Desde meados do século passado, Winick & Noble demonstraram, em modelo animal com mamíferos, que um insulto nutricional ao nascimento promove proporcionalmente redução dos aspectos moleculares (RNA e DNA) e do peso ponderal, associado respectivamente à redução do número e do comprimento das células. No entanto, evidenciaram, ao final do período de amamentação, que esse mesmo insulto não foi capaz de afetar o DNA do tecido cerebral e pulmonar, ou seja, essas células apenas apresentam uma redução de tamanho, retomando o crescimento normal após restabelecimento de uma dieta normal (WINICK; NOBLE, 1966).

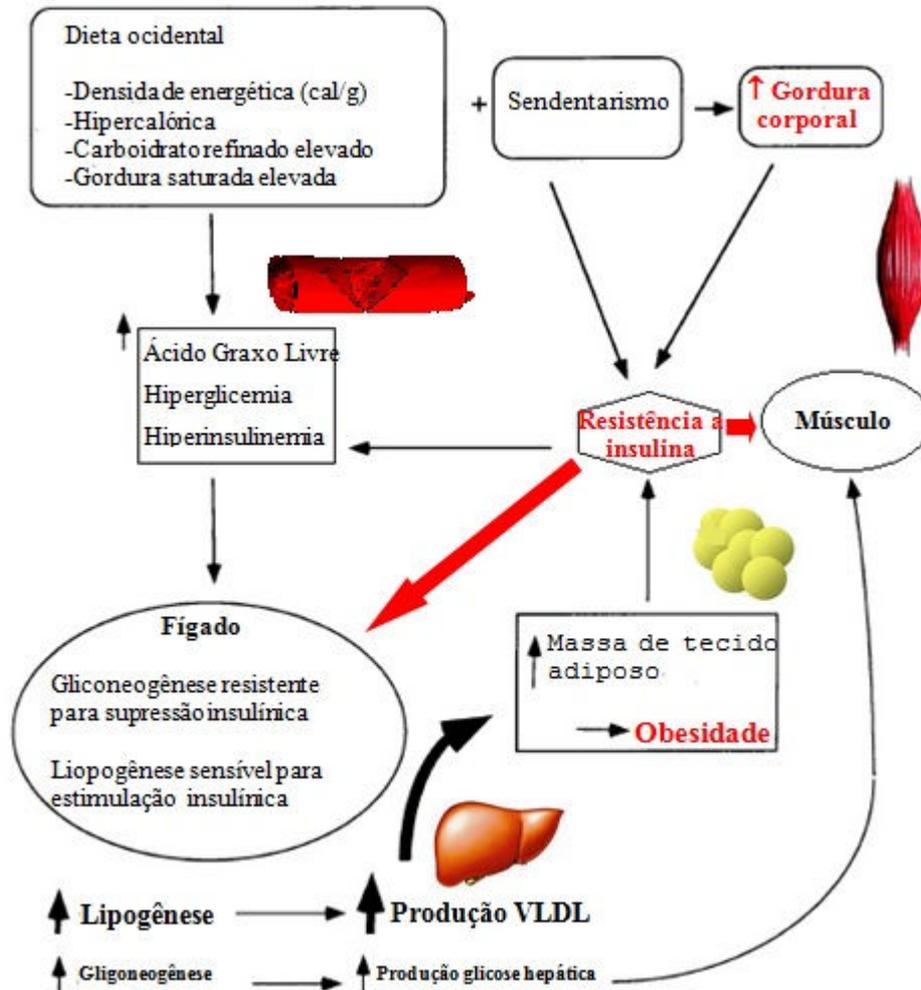
Para o período neonatal, tem-se a aplicabilidade da teoria do “*metabolic imprinting*”, caracterizada, segundo Waterland & Garza, mecanismos basais, associados a alterações estruturais de órgãos, alteração no número de células e diferenciação metabólica (WATERLAND; GARZA, 1999).

Parece que ao final dos mil dias começam e se estabelecer, de forma quase que definitiva, os resultados programados durante o período fetal, mediante alteração da organização de estruturas e funções (WALKER et al., 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012; BLACK et al., 2017; BRITTO; UNICEF - UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND, 2017).

Remete-se, então, ao conceito de plasticidade fenotípica, sistematizado por West-Eberhard no final da década de 80 (WEST-EBERHARD, M J, 1989), sugerindo que um único genótipo apresentaria a capacidade de produzir formas alternativas (adaptativas) de estrutura e/ou função, estado em resposta a diferentes condições ambientais. Esse conceito tem sido corroborado por outros autores a partir dos anos 2000 (JOHNSON; PORTER, 2001; MCADAM; BOUTIN, 2004; MOCZEK, 2007; BADYAEV, 2008; ALBUQUERQUE et al., 2015; WEST-EBERHARD, M. J., 2019). Nesse contexto, hipotetiza-se que um possível *start* para a programação do metabolismo seria ocasionado por alterações vinculadas a vias para regulação da glicose, associadas à instalação de um quadro de resistência à insulina e uma seletividade para determinadas vias, ou seja, a resistência à insulina afeta essencialmente vias glicorreguladoras, que, por sua vez, promovem hiperinsulinemia compensatória e superestimulação das vias sensíveis à insulina que são menos suscetíveis à resistência à insulina. Como exemplo, tem-se o favorecimento das vias que para o acúmulo de gordura, determinado pela inibição da lipólise no tecido e pelo aumento da atividade enzimática da lipase lipoprotéica no tecido adiposo e da lipogênese hepática (O'DEA, 1992). A

representação esquemática entre a resistência à insulina e a obesidade pode ser visualizada na figura 1.

**Figura 1:** Representação esquemática das vias relacionadas a resistência à insulina e sua relação com o metabolismo dos lipídios e a obesidade.



Fonte: Traduzido e adaptado de O'Dea, 1992 (O'DEA, 1992).

A manutenção relativa da sensibilidade à ação antilipolítica da insulina na presença de resistência à ação glicorreguladora da insulina poderia manter a deposição de gordura em indivíduos obesos (HOWARD et al., 1984; YKI-JÄRVINEN; TASKINEN, 1988; REAVEN, 2011; KLOP; ELTE; CABEZAS, 2013; SHULMAN, 2014; NICHOLAS et al., 2015; PAJUELO RAMÍREZ et al., 2018). A regulação transcricional da lipogênese é um processo altamente coordenado que ocorre em conjunto com a regulação transcricional e pós-transcricional de enzimas envolvidas na glicólise e na gliconeogênese. A síntese do ácido graxo (FAS) desempenha um papel central na lipogênese de novo, convertendo acetil-CoA e malonil-CoA no produto final, palmitato, que pode subsequentemente ser esterificado em

triacilgliceróis e, então, armazenado no tecido adiposo (GRIFFIN; SUL, 2004). Adicionalmente, a desregulação da lipogênese pode contribuir para a esteatose hepática, que está associada à obesidade e à resistência à insulina (GINSBERG, 2000; VEIGA et al., 2010; WANG et al., 2015).

Esse acréscimo dos níveis plasmáticos de ácidos graxos não-esterificados provoca aumento da resistência à insulina, dificultando a catação de glicose periférica e suprimindo a produção hepática de glicose de forma semelhante em indivíduos magros e moderadamente obesos (KRUSZYNSKA; OLEFSKY; FRIAS, 2003).

Usualmente, para identificação de maiores complicações metabólicas entre indivíduos obesos, pode ser utilizada uma caracterização antropométrica mais detalhada associada à medida de IMC. Nesse contexto, a medição da circunferência da cintura permite uma melhor caracterização da distribuição de gordura corporal, especialmente para o acúmulo de gordura corporal na região abdominal (STEFAN et al., 2013; TCHERNOF; DESPRES, 2013).

Um indivíduo obeso que não desenvolveu adiposidade abdominal tem menos risco para a ocorrência de resistência à insulina e aterosclerose precoce. Adicionalmente, a presença de gordura ectópica no fígado pode ser um importante fator atrelado à resistência à insulina e suas complicações metabólicas (STEFAN et al., 2008; BOZZETTO et al., 2011; PRIMEAU et al., 2011). Entre esses indivíduos, o Quociente Respiratório (QR) em jejum também é significativamente menor (PUJIA et al., 2016).

Acredita-se que o aumento do armazenamento de lipídios em células de gordura, adipócitos já desenvolvidos, caracterizando um estado de hipertrofia, seja o mais importante fator relacionado com o aumento da adiposidade entre adultos (GOOSSENS, 2008). Adicionalmente, essa hipertrofia e remodelação ectópica do tecido adiposo são as bases da inflamação e necrose de adipócitos, considerados aspectos determinantes na patogênese da obesidade (LUMENG; SALTIEL, 2011; SUGANAMI; TANAKA; OGAWA, 2012; TCHERNOF; DESPRES, 2013; SEARS; PERRY, 2015; ENGIN, 2017).

Além disso, o número de adipócitos, que também está relacionado à massa gorda em adultos, permanece constante na vida adulta em indivíduos magros e obesos, mesmo após perda acentuada de peso, sugerindo que o número de adipócitos pode ter sido estabelecido durante as fases iniciais da vida ou adolescência (SPALDING et al., 2008).

Em indivíduos previamente obesos, após perda de peso, o excesso de células do tecido adiposo está associado à deficiência de leptina e, conseqüentemente, ao aumento do apetite e diminuição do gasto energético. Esses fatores promovem a acumulação lipídica nas células adiposas e o ganho de peso em relação ao status antes da perda de peso. Entende-se que

células adiposas com menores volumes entre mulheres com redução de peso apresentam maior capacidade de acumular lipídios (LOFGREN et al., 2005).

Parece que, independentemente do IMC, a manutenção da saúde metabólica parece ser difícil para alguns indivíduos, de modo que a conversão para fenótipos prejudiciais aumenta significativamente o risco de doença cardiovascular. Ou seja, a obesidade continua sendo um fator de risco para doença cardiovascular, porém os riscos são muito mais elevados para aqueles que estão metabolicamente não saudáveis em todas as categorias de IMC (ECKEL et al., 2018).

De fato, parece que as complicações metabólicas entre obesos têm sido relacionadas ao aumento do IMC, da circunferência da cintura e, conseqüentemente, da gordura abdominal visceral (ACHILIKE et al., 2015; HWANG et al., 2015; MOUSSA et al., 2019; SCHULZE, 2019).

Além disso, é importante ressaltar que, mesmo sendo o IMC e a CC importantes preditores para o desenvolvimento de fatores de risco metabólicos entre os indivíduos obesos, o sexo se coloca como o mais forte preditor para ocorrência de obesidade e suas complicações (EFTEKHARZADEH et al., 2017).

Parece que a condição mais saudável seja apenas um estado transitório entre pessoas obesas (KRAMER; ZINMAN; RETNAKARAN, 2013; MONGRAW-CHAFFIN et al., 2016; ESPINOSA DE YCAZA; DONEGAN; JENSEN, 2018), para grande parte dos indivíduos obesos, de forma que a manutenção de um estado saudável tem sido associado a contextos mais favoráveis, idade mais jovem, distribuição de gordura mais periférica (genóide) e menores circunferências de cintura (APPLETON et al., 2013). Logo, a redução do peso (SCHULZE, 2019) e da obesidade abdominal podem desempenhar um papel importante na via pela qual a dieta pode reduzir a resistência à insulina e à inflamação (PARK et al., 2017).

Quanto ao impacto da trajetória do crescimento no início da vida, tem-se verificado duas hipóteses principais: a primeira associada à manutenção de um IMC elevado em todas as idades, o que pode refletir massas corporais de pessoas altas e com maior massa magra; e um segundo processo, no qual observa-se presença de IMC baixo ou normal nos primeiros anos de vida, seguido por rebote da adiposidade precoce e subseqüente aumento do IMC, refletindo um aumento de adiposidade corporal em detrimento de massa magra. Ou seja, parece que uma trajetória associada a baixo IMC no início da vida, seguida pelo aumento da gordura corporal, está mais relacionada à ocorrência de resistência à insulina e às doenças coronarianas, sugerindo que o rebote precoce registrado na maioria dos indivíduos adultos obesos está associado aos determinantes da obesidade no início da vida (ROLLAND-CACHERA et al.,

2006; ROLLAND-CACHERA; PENEAU, 2013). Nesse sentido, o maior teor de proteína na fórmula infantil está associado com maior peso nos primeiros 2 anos de vida, e sem efeito sobre o comprimento. Menor ingestão de proteína na infância pode diminuir o risco de sobrepeso e obesidade (KOLETZKO et al., 2009; WEBER et al., 2014). Tal qual esse achado, percebe-se que valores mais baixos de IMC baixo e alto percentual de gordura corporal se associam de forma independente ao aumento da mortalidade (PADWAL et al., 2016).

Adicionalmente, acredita-se que o aumento da adiposidade abdominal esteja principalmente relacionado à gordura visceral e metabolicamente ativa em torno dos órgãos, ocasionando, conseqüentemente, uma desregulação metabólica e predispondo os indivíduos à doença cardiovascular e condições relacionadas (COPPACK, 2001; RIBEIRO FILHO et al., 2006; SONG et al., 2010; BARROSO et al., 2017). Isso, porque o adipócito é uma célula que apresenta grande capacidade de secretar marcadores inflamatórios como proteína C-reativa (PCR), interleucina 6 (IL6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) (LÓPEZ-JARAMILLO; PRADILLA; BRACHO, 2005).

Acredita-se, há mais de 10 anos, que a obesidade visceral representa um fenótipo clínico intermediário, que está associado à incapacidade relativa do tecido adiposo subcutâneo em garantir um equilíbrio, um protetor para o metabolismo dos lipídios e armazenamento da energia extra derivada de triglicerídeos da dieta. Essa incapacidade parece ser a base da deposição de gordura ectópica, e o conseqüente aumento da gordura adiposa visceral no músculo esquelético, fígado, coração, principalmente. Esse fenômeno tem garantido à obesidade visceral a característica de marcador “dismetabólico” para ocorrência da síndrome metabólica (DESPRÉS, 2006; DESPRÉS et al., 2008; BLUHER, 2010; HRUBY; HU, 2015).

#### 2.1.4 A obesidade e a síndrome metabólica (SM)

Há mais de 20 anos, sabe-se que pessoas obesas, especialmente as que desenvolveram adiposidade visceral, apresentam maiores chances de desenvolver diabetes tipo II. Tanto a adiposidade visceral quanto a resistência à insulina estão fortemente relacionadas aos fatores de risco cardiovasculares em diabéticos. Essas condições favorecem o desenvolvimento de outras alterações metabólicas, como: aumento dos triglicerídeos, da pressão alta e diminuição do colesterol HDL (HAFFNER, 2000).

A síndrome metabólica (SM) tem sido definida como um quadro complexo de condições clínicas de risco que se relacionam entre si, e que estão associadas com o aumento da doença cardiovascular e DM2 (DAY, 2007; ASCHNER, 2010; CHO, 2011; O'NEILL;

O'DRISCOLL, 2015). Partindo da análise dessas condições clínicas, segundo os critérios do IDF, tem-se como fundamental para diagnóstico da presença de obesidade abdominal (Cintura abdominal > 94 cm em homens europeus, > 90 cm em homens asiáticos e > 80 cm em mulheres) e mais duas das seguintes condições: Glicose plasmática ( $\geq 100$  mg/dL ou diagnóstico prévio de diabetes), Pressão arterial (Pressão sistólica  $\geq 130$  mmHg ou diastólica  $\geq 85$  mmHg ou tratamento para hipertensão arterial), Triglicerídeos ( $\geq 150$  mg/dL ou tratamento para dislipidemia), HDL (< 40 mg/dL em homens ou < 50 mg/dL em mulheres ou tratamento para dislipidemia) (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2005; ALBERTI et al., 2009).

Três anos depois, considerando a variabilidade para o ponto de corte referente à circunferência de cintura, foi publicado um trabalho, fruto dos trabalhos para harmonização dos critérios para definição da ocorrência de síndrome metabólica. Esse relatório definiu que não deveria haver um componente obrigatório, mas que a mensuração da cintura permaneceria como uma ferramenta útil para fins de triagem. Sendo assim, 03 achados anormais, do conjunto dos cinco componentes, caracterizariam uma pessoa como portadora da síndrome metabólica. Adicionalmente, ficou mantido o único conjunto de pontos de corte, definido pelo IDF, exceto para a medida da circunferência da cintura (ALBERTI et al., 2009).

Atualmente, entende-se que a síndrome metabólica (MetS) reúne uma gama de funções metabólicas alteradas (obesidade abdominal, hiperglicemia, dislipidemia, hipertensão arterial), que apresentam como ponto em comum a relação com os seguintes aspectos: depósito ectópico de lipídios, resistência à insulina e inflamação crônica. É importante sinalizar as consequências lipotóxicas e outras consequências metabólicas adversas provocadas pela resistência à insulina (ENGIN, 2017; AGUILAR-SALINAS; VIVEROS-RUIZ, 2019). Adicionalmente, tem sido corroborada a importância dessas alterações para identificação de indivíduos com aumento do risco para desenvolvimento de diabetes tipo 2 (LORENZO et al., 2003; HALES; BARKER, 2013; AGUILAR-SALINAS; VIVEROS-RUIZ, 2019).

Um estudo, no Japão, demonstrou que a ocidentalização do estilo de vida pode afetar as mudanças quantitativas e qualitativas de adiponectina, induzindo a ocorrência de resistência à insulina (KUBOTA et al., 2017).

Estudos de revisão sistemática tem estimado prevalências de SM para países do oriente médio de aproximadamente 25% (ANSARIMOGHADDAM et al., 2018) e de 30,0% em Bangladesh, com alta heterogeneidade observada (32% e 25% para mulheres e homens, respectivamente) (CHOWDHURY et al., 2018).

A prevalência da síndrome metabólica na China, de acordo com um estudo longitudinal envolvendo 98.658 adultos, foi de 33,9%. Essa taxa foi maior para o sexo feminino comparado ao sexo masculino (31,0% vs. 36,8%) (LU et al., 2017).

Em Portugal, um estudo transversal, com 3.004 sujeitos adultos, utilizando os critérios do IDF, descreveu a uma prevalência de 49,6%. O problema foi mais prevalente para população feminina (52,0%), quando comparada a masculina (46,5%). Adicionalmente, o mesmo estudo enfatiza o aumento significativo da magnitude do problema com o aumento da idade (RAPOSO et al., 2017).

Já no Equador, com base nos dados da pesquisa nacional de saúde, foi encontrada uma prevalência para a SM de 66,0% para mulheres e 47,1% para homens (ORCES; GAVILANEZ, 2017).

Entre Norte-americanos, estima-se que a SM acometa quase um terço da população dos Estados Unidos (aproximadamente 34,2%), sendo maior entre mulheres, quando comparado à taxa entre homens (34,9% vs. 33,4%) (MOORE; CHAUDHARY; AKINYEMIJU, 2017).

Na Coreia do Sul, encontrou-se uma prevalência geral para SM de 30,5%. No entanto, foi descrita uma prevalência maior entre homens, quando comparado a mulheres (30,5% vs. 39,3%) (LEE et al., 2018).

Em outro contexto, um estudo multicêntrico, realizado na Polônia com 1.588 mulheres, estimou que apenas 15,7% e 14,1% dessas mulheres apresentam hipertensão arterial e síndrome metabólica, respectivamente. Porém, os resultados ainda sugerem que esses desfechos tendem a aumentar com a idade (SZOSTAK-WEĞIEREK et al., 2017).

Atualmente, estima-se que a prevalência de síndrome metabólica (SM) seja elevada, acometendo, aproximadamente, de 20% a 30% da população geral. Essa prevalência aumenta com a idade de uma maneira diferente entre os sexos. O aumento dessa condição relacionado à idade entre mulheres tem sido associado a vários fatores relacionados ao sexo. De forma geral, sabe-se que as mulheres são mais propensas a desenvolver SM em resposta ao estresse no trabalho e ao baixo status socioeconômico (PUCCI et al., 2017).

## **2.2 Programação fetal e obesidade**

2.2.1 Contextos metabólicos e a programação fetal da obesidade e SM: teoria do fenótipo econômico (“*thrifty phenotype*”), teoria do *mismatch* e o “*catch up growth*” no contexto dos “primeiros 1000 dias de vida”

Durante a primeira infância, o desenvolvimento deve ser estudado em fases por idades. Dentre as fases estabelecidas pela United Nations Children's Fund (UNICEF), encontra-se o período da concepção até 24 meses de vida, que tem sido denominado como “os primeiros 1.000 dias” (BRITTO; UNICEF - UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND, 2017). Este é o período de maior importância para o desenvolvimento do cérebro, no qual este órgão apresenta maior taxa de crescimento e pode sofrer sérias consequências frente a insultos ambientais, como a nutrição (CUSICK; GEORGIEFF, 2016). Este período tem sido considerado a mais importante janela de oportunidade para intervenções mais efetivas (VICTORA et al., 2010; SCHWARZENBERG; GEORGIEFF, 2018).

Existem evidências que a baixa estatura estabelecida, em grande parte, até os primeiros 1000 dias, pode estar associada a consequências quase irreversíveis após esse período, em um ciclo intergeracional de alterações de crescimento e desenvolvimento associado à pobreza (FERREIRA, H. D. S., 2006; BLACK, R. E. et al., 2013; PRENDERGAST; HUMPHREY, 2014).

Dessa forma, tem sido enfatizado que os primeiros 1000 dias caracterizam uma etapa importante para implementação de ações mais efetivas voltadas a impedir a restrição do crescimento linear (VICTORA et al., 2010; LEROY et al., 2014; SOLOMONS et al., 2015; INVESTIGATORS, 2017). No entanto, considerando a retomada acelerada do crescimento em idades posteriores, particularmente durante adolescência, deve-se considerar esta etapa como uma oportunidade adicional para realizar intervenções destinadas à interrupção do ciclo intergeracional de desnutrição infantil e pobreza, em contextos de vulnerabilidade social (PRENTICE et al., 2013; GEORGIADIS; PENNY, 2017).

A hipótese do "fenótipo econômico" foi construída e usada pela primeira vez em 1992 por Hales e Barker (HALES; BARKER, 1992), como modelo teórico explicativo para a resistência à insulina em adultos e o consequente aumento da suscetibilidade para ocorrência de obesidade e diabetes do tipo II, mediado pelo envelhecimento.

Em contextos de desnutrição materna, o feto reduz a secreção de insulina e aumenta a resistência periférica à insulina, de forma a garantir um maior suporte energético para o cérebro e coração, em detrimento de outros tecidos dependentes de insulina, como o músculo esquelético (PHILLIPS, 1996; THOMPSON; REGNAULT, 2011) e o comprometimento do desenvolvimento do pâncreas em sua porção endócrina, células betas das Ilhotas de Langerhans (BARKER, 2012).

Segundo a teoria da programação fetal, o estado nutricional materno e a nutrição durante a gestação teriam uma influência mais forte sob o crescimento fetal e infantil, quando

comparada à influência genética, direcionando, dessa forma, para uma explicação ambiental para ocorrência de uma adaptação fenotípica a ambientes adversos durante o desenvolvimento fetal, como as condições impostas por insultos nutricionais (BARKER et al., 1990; HALES; BARKER, 1992).

Nesse sentido, entende-se que a programação fetal ocorre como resultado de adaptações para sobrevivência durante os períodos críticos, para ambientes ou situações adversas ao pleno desenvolvimento (HEMACHANDRA et al., 2006; DYER; ROSENFELD, 2011; COSTA-SILVA; SIMOES-ALVES; FERNANDES, 2016; TARRY-ADKINS; OZANNE, 2019). A desnutrição materna durante o período gestacional enviará ao feto, via transmissão placentária, um sinal, mediado por aumento de glicocorticóides, indicativo de situações ambientais externas adversas. O feto responderá a esse sinal reduzindo o tamanho do corpo e alterando o metabolismo para sobrevivência após o nascimento (BARKER, 2004), reduzindo a sua secreção de insulina e aumento da resistência periférica a esse hormônio, direcionando, dessa forma, um maior aporte de glicose para os órgãos vitais, incluindo o cérebro e o coração, menos para os tecidos dependentes de insulina (DE BOO; HARDING, 2006). A resistência periférica à insulina, diante de um contexto hipercalórico, durante outras fases da vida, pode resultar no comprometimento da célula  $\beta$  pancreática como esforço em sobrepor essa resistência (HALES et al., 1991), aumento da adiposidade visceral (BARKER et al., 1997; DOLAN; SORKIN; HOFFMAN, 2007; ROSS; DESAI, 2013) e diabetes (NURLIYANA et al., 2016).

Existe uma relação em forma de U para as concentrações glicêmicas e a mortalidade entre crianças, ou seja, as consequências da alteração do metabolismo de glicose, a hiperglicemia precoce ou a hipoglicemia estão associadas ao aumento da mortalidade entre crianças, independentemente da doença de base (GU et al., 2011).

Parece, então, que tanto a restrição protéica materna quanto uma dieta hipercalórica alteram o controle central e periférico da pressão arterial e do metabolismo no feto em desenvolvimento (COSTA-SILVA; SIMOES-ALVES; FERNANDES, 2016). Esses achados podem embasar ou justificar o aumento de efeitos adversos para os extremos do peso ao nascer (TIAN et al., 2006; TAM et al., 2015; XIA et al., 2019). Adicionalmente, acredita-se que uma consequência advinda do baixo peso ao nascer seria a retomada acelerada do crescimento durante os dois primeiros anos de vida, uma trajetória complementar para a programação metabólica e respectivo aumento da adiposidade (SUZUKI, 2015; AL SALMI; FA; HANNAWI, 2019).

Em situações diferentes do que foi previsto pela programação, ou seja, presença de farta disponibilidade de nutrientes na vida pós-natal, esta redução da produção pelo pâncreas e a resistência periférica à insulina podem originar um quadro de intolerância à glicose e, eventualmente, diabetes. Essa trajetória sugerida para a programação facilitaria o entendimento do processo atrelado a RN que foram baixo peso ao nascer, apresentaria obesidade e/ou sobrepeso durante a infância, e estariam mais suscetíveis a desenvolver obesidade e suas consequências adversas na fase adulta da vida (WADSWORTH et al., 2005; DE BOO; HARDING, 2006; AL SALMI; FA; HANNAWI, 2019).

Adicionalmente, tem-se postulado que uma quantidade elevada de proteína presente em fórmula para lactente, durante a vida neonatal, pode favorecer um aumento da adiposidade durante o “*catch up growth*”, ou retomada acelerada do crescimento (VAAG, 2009; JAIN; SINGHAL, 2012; SINGHAL, 2017). Ou seja, o baixo peso ao nascer, considerado como resultado de uma trajetória de crescimento adversa, tem se associado tanto à ocorrência dessa retomada acelerada do crescimento durante os dois primeiros anos de vida, quanto à ocorrência de doenças metabólicas posteriores na idade adulta (SZOSTAK-WEGIEREK, 2014; DANIELS, 2016). Sendo assim, analisando em continuidade com a trajetória de crescimento pré-natal, o peso ao nascer, o rápido crescimento na primeira infância, o rebote precoce da adiposidade na infância, pode-se entender melhor as origens de doenças na idade adulta (GUILLOTEAU et al., 2009). Logo, tanto o alto peso ao nascer quanto o alto ganho de peso nos primeiros 2 anos de vida estão associados ao aumento do risco de obesidade tardia (CIAMPA et al., 2010; BRANDS et al., 2014; SUZUKI, 2015).

A hipótese de Barker começou a ser edificada a partir da década de 80, considerando seus estudos epidemiológicos com base nos registros de nascimento e morte, que revelaram uma alta correlação geográfica entre taxas de mortalidade infantil e certas classes de mortes adultas posteriores, bem como uma associação entre peso ao nascer e taxas de morte adulta por doença cardíaca isquêmica (BARKER; OSMOND, 1986). Essas observações embasaram o desenho empírico de uma teoria de que a desnutrição durante a gestação constitui-se como um importante fator desencadeador da programação fetal. Acredita-se na origem precoce de distúrbios cardíacos e metabólicos em adultos sendo intermediado por alterações permanentemente da estrutura, a função e o metabolismo do corpo (BARKER et al., 1993). Essa teoria estimulou o interesse da comunidade científica pelas origens fetais associadas aos distúrbios crônicos na fase adulta, que formou em 2004 uma sociedade internacional para o estudo das origens do desenvolvimento da saúde e da doença (WADHWA et al., 2009). Trata-se da organização “International Society for Developmental Origins of Health and Disease –

DOHaD.”, pode ser acessada pelo site (<https://dohadsoc.org/>), seu objetivo principal é, através do estudo das fases iniciais, propor soluções para a prevenção de doenças crônicas.

O eixo hipotálamo-pituitária-hipofisária e o eixo GH-IGF podem ter um papel crucial na regulação mediada pela programação nutricional durante o período fetal. As alterações persistentes parecem ser uma consequência, pelo menos em parte, dos níveis elevados de insulina durante os períodos críticos de desenvolvimento pré e pós-natal. Além disso, a leptina parece desempenhar um papel importante neste sistema complexo (GUILLOTEAU et al., 2009).

Existe plausibilidade para ocorrência desse efeito adverso, caracterizado como ganho de peso acelerado, quando se considera que a restrição do crescimento fetal e a consequente redução do número de células no pâncreas (Ilhotas de Langerhans) estaria associado a uma demanda metabólica excessiva nesse órgão (HALES; BARKER, 2001).

A programação fetal secundária à desnutrição materna tem sido associada à ocorrência de obesidade, pela má adaptação às condições não previstas pelo desenvolvimento fetal, ou teoria do “*match-mismatch model*”, ou modelo de incompatibilidade de correspondência, especialmente nos países em desenvolvimento. Pois, o retardo de crescimento intrauterino, característico das adaptações metabólicas ocorridas durante o período fetal, seguido de excesso de nutrição no período pós-natal, tem predisposto o indivíduos ao desenvolvimento da síndrome metabólica e seus componentes, isso, porque o desenvolvimento de resultados fenotípicos adaptativos tornou-se “mal-adaptado” para situações não previstas (LAKSHMY, 2013; CONRADT et al., 2018).

Contextualizando a hipótese de Barker, pode ser percebido que as crianças que nasceram com baixo peso e que tiveram alto ganho de peso nos primeiros 2 anos de vida apresentaram maiores chances de desenvolver obesidade na idade adulta (BARKER, 2007), associada a uma variedade de outros resultados adversos de saúde tardios (BARKER, 2012), como o aumento do risco para ocorrência de resistência à insulina (BARKER, D. J. P., 1994), adiposidade corporal (BARKER et al., 1997), hipertensão arterial (BARKER et al., 1990), diabetes e doenças cardiovasculares (BARKER, 2004; BARKER et al., 2009).

Para exemplificar essa trajetória, citamos um estudo, realizado nos Estados Unidos, que utilizou dados de uma coorte de nascidos vivos e observou na análise não ajustada que o ganho de peso durante o primeiro ano de vida está associado a uma maior adiposidade entre escolares que foram classificados pequenos para idade gestacional (PIG), e que esse ganho de peso durante o primeiro ano pós-natal depende do comprimento ao nascer (PERNG et al., 2016). Essa associação inversa descrita por Ibáñez e colaboradores (IBANEZ et al., 2006) foi

confirmada por outro estudo realizado na China, demonstrando que as crianças PIG que apresentaram recuperação acelerada em altura e um maior índice de massa corporal apresentaram mais chances de desenvolver resistência à insulina. Além disso, esses níveis elevados de insulina estiveram fortemente correlacionados com a altura pós-natal e com o peso na idade escolar em crianças PIG (DENG et al., 2011).

Existe uma consistente associação entre ganho de peso acelerado e aumento do risco de obesidade, que tem sido evidenciada fortemente por metanálises (ONG, 2006; LARNKJAER; MOLGAARD; MICHAELSEN, 2012; MICHAELSEN; GREER, 2014) e em estudo de coorte (ZHOU et al., 2016).

A chamada Hipótese do Ganho de Peso Acelerado descreve a presença de taxas de crescimento elevadas no primeiro ou segundo ano de vida, como base para programação do risco de obesidade e síndrome metabólica, relacionados na adolescência (MUSA et al., 2016) e na fase adulta (HASCHKE; GRATHWOHL; HAIDEN, 2016; ZHOU et al., 2016). No entanto, as evidências mostram que esse ganho de peso rápido pode ser uma adaptação fisiológica secundária da programação fetal, ou seja, como efeito do RCIU, caracterizando o chamado “postnatal catch-up growth”, ou retomada acelerada do crescimento pós-natal (ONG, 2006; SACCO et al., 2013; CHO; SUH, 2016). Esses lactentes, indexados pelo menor peso ao nascer, apresentam maior deposição de gordura central e maior resistência à insulina (IBANEZ et al., 2000; IBANEZ et al., 2006; HONG; CHUNG, 2018).

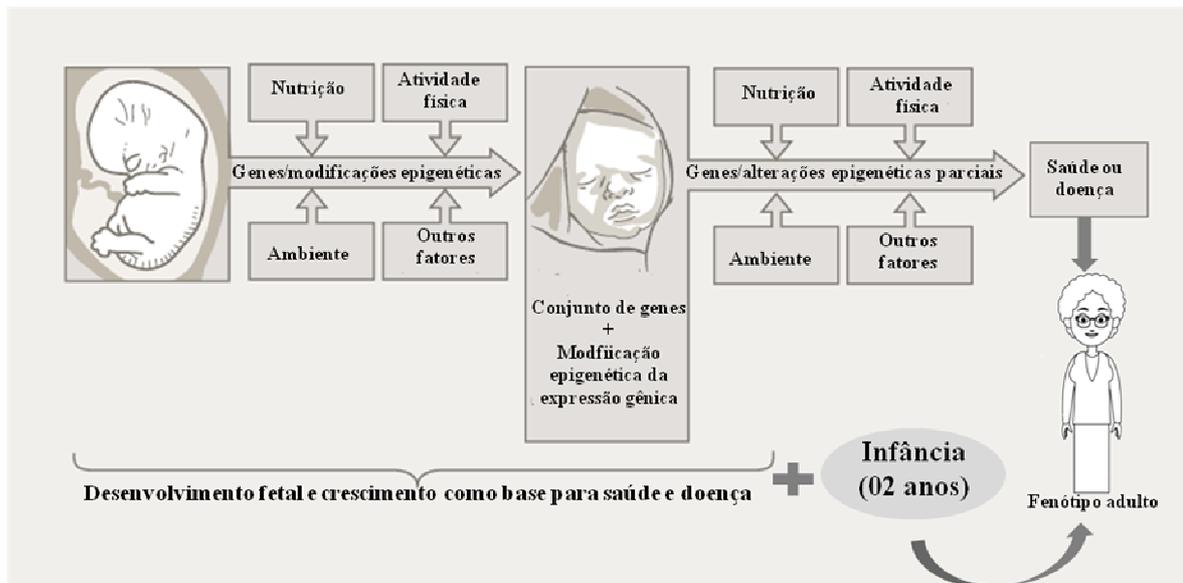
Em recém-nascidos a termo, que não apresentaram baixo peso, tem sido relatado que a exposição a uma dieta hiperprotéica favorece o ganho de peso acelerado, aumentando a taxa de crescimento (BRANDS et al., 2014; HASCHKE; GRATHWOHL; HAIDEN, 2016). Sabe-se que esse excesso de aminoácidos fornecido por uma dieta hiperprotéica para lactentes, pode estar associado ao aumento de secreção de insulina, regulando padrões para vias anabólicas e favorecimento de deposição de lipídeos (MUNTONI; MUNTONI, 2011).

Além disso, a desnutrição materna durante períodos críticos de desenvolvimento fetal pode programar o feto para síndrome metabólica mais tarde na vida, principalmente quando se depara com um ambiente hipercalórico não previsto (BARKER et al., 2010). Ou seja, acredita-se que a adipogênese, que começa no útero, se acelera na vida neonatal. Isso, porque, no feto, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) é extremamente suscetível aos insultos nutricionais, e que o desequilíbrio do sistema GC pode ser considerado uma das vias para a adipogênese fetal e para o desenvolvimento tardio da obesidade e SM em resposta à desnutrição materna (CORREIA-BRANCO; KEATING; MARTEL, 2014).

Tem sido postulado que alguns dos mecanismos para a plasticidade do desenvolvimento descritos na abordagem DOHaD são epigenéticos, e os resultados relacionados à doença estão relacionados a rupturas de processos epigenéticos provocados pelo ambiente fetal (ROGERS; VELTEN, 2011). Este campo emergente tem buscado fornecer bases explicativas, no contexto de modificação epigenética das proteínas histonas, subjacentes a alguns dos efeitos à longo prazo programado em ambientes adversos fetais e ou infantis (GLUCKMAN et al., 2008; WADHWA et al., 2009; YAJNIK, 2014).

O esquema abaixo contextualiza, de maneira didática, os possíveis aspectos envolvidos na programação fetal (Figura 2).

**Figura 2:** Esquema da programação durante o período de desenvolvimento referente aos primeiros 1000 dias de vida.



Fonte: Traduzido e adaptado de Henriksen (HENRIKSEN et al., 2005).

### 2.2.2 O RCIU, a insulina, o IGF-1 e os glicocorticóides

Segundo o Instituto de Medicina dos Estados Unidos, os dois últimos trimestres são os mais importantes quanto ao ganho de peso durante a gestação. Nesse período, as gestantes ganham, em média, 420g por semana e os fetos adquirem cerca de 80% de todo o seu peso (COUNCIL, 2010).

O RCIU é uma das principais causas de morbidade e mortalidade neonatais com possível repercussão na fase adulta, sobretudo quanto a doenças (BASSO; WILCOX; WEINBERG, 2006; LARKIN; CHAUHAN; SIMHAN, 2017; HOY; NICOL, 2019). Nessas

casos e em gestação de alto risco, para existir maior ocorrência de alterações anatomopatológicas placentárias nas faces materna e fetal (SALGE et al., 2017). Além disso, o tempo de início da disfunção placentária e da restrição de crescimento tem relação direta com as adaptações cardiovasculares fetais (MALHOTRA et al., 2019).

Sabe-se que os Fatores de crescimento semelhante à insulina (IGFs) desempenham um importante papel durante a gravidez, favorecendo o aporte de substratos placentários necessários ao crescimento fetal, de forma que pode programar os fenótipos encontrados ao longo da vida (SFERRUZZI-PERRI et al., 2017). Para mamíferos, foi demonstrado que uma expressão diminuída do IGF-I pode resultar em menores taxas de crescimento fetal (D'ERCOLE et al., 1994). Adicionalmente, o IGF-I também tem efeito positivo no crescimento cerebral, causa um aumento nos oligodendrócitos e número neuronal e crescimento neuronal e também aumenta os campos de arborização dendrítica e terminais axônicos (MCMORRIS et al., 1993).

É importante contextualizar que a regulação do crescimento difere durante o período pré e pós-natal. O crescimento pré-natal compreende o crescimento e desenvolvimento do embrião e do feto. Neste período, os mecanismos hormonais que regulam o crescimento estão circunscritos à disponibilidade de substratos e à ação autócrina e parácrina dos fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF1 e IGF 2), além da participação de fatores de crescimento placentários, do genoma e da restrição materna ao crescimento no final da gestação. Já no período pós-natal, o processo é comandado pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, pela genética e pelos nutrientes (GLUCKMAN et al., 2005). No início da gestação, o feto pode crescer dentro do seu potencial genético, porém no final deste período, o ambiente materno limitará a habilidade de crescimento fetal (GLUCKMAN, 1997).

A nutrição, durante o período gestacional e durante o período neonatal para bebês prematuros, apresenta um aspecto moderador sobre os níveis de IGF-1 e, conseqüentemente, sobre o metabolismo. De forma que, o aleitamento materno é mais indicado para manutenção de níveis mais baixos de IGF-1 (LARNKJAER; MOLGAARD; MICHAELSEN, 2012).

Ao nascimento, os recém-nascidos classificados como PIG, possuem menor concentração de insulina circulante e o fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF1). No entanto, após um período de 48 horas de vida, eles apresentam maior sensibilidade à insulina e elevada concentração de ácidos graxos não-esterificados livres. Por esse motivo, eles passam por um período de crescimento pós-natal acelerado. Este aumento da sensibilidade à insulina, bem como a ocorrência do crescimento acelerado promovem o desenvolvimento de resistência à insulina na vida adulta (TSUBAHARA et al., 2012).

Nas crianças nascidas pré-termo com muito baixo peso ao nascer, o ganho de massa livre de gordura, durante o primeiro ano, está relacionado a um melhor neurodesenvolvimento, com 01 ano de idade. Dessa forma, só o ganho de peso excessivo pode não ser efetivo na preservação do desenvolvimento cerebral no recém-nascido pré-termo de muito baixo peso (RAMEL et al., 2016).

A análise de crianças desnutridas demonstra altos níveis de hormônio de crescimento (GH) e baixos níveis plasmáticos de fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) (VEIGA et al., 2010). Corrobora-se, dessa forma, com as ideias previamente postulada para mamíferos que a redução de fator de crescimento seja um dos principais gatilhos para a desaceleração do crescimento (MARTINELLI JR; CUSTÓDIO; AGUIAR-OLIVEIRA, 2008).

Além disso, crianças desnutridas apresentam altos níveis de cortisol, o que promove o catabolismo protéico e, conseqüentemente, atrasa o crescimento linear (CIANFARANI et al., 2002). Os valores de quociente respiratório (QR) em crianças com desnutrição crônica são maiores em comparação com crianças eutróficas, e isso representa uma estratégia adicional para economizar energia, reduzindo a oxidação lipídica, explicando, assim, a associação entre desnutrição energética protéica e o acúmulo de gordura no fígado (SAWAYA, 2006). O tratamento nutricional para crianças com baixa estatura foi efetivo na redução do déficit estatural e na melhora do TG e HDL-C após três anos de intervenção. No entanto, os níveis de LDL-C e CT permaneceram altos nessas crianças (ALVES et al., 2014).

2.2.3 O perímetro cefálico, o “*head sparing*”, ou a preservação do crescimento cerebral em detrimento da estatura, e o “*catch up growth*”: um solo fértil para caracterização de um biomarcador de efeito ou trajetória de vida na fase adulta da vida?

O crescimento pode ser entendido, no reino animal, como um aumento no tamanho do corpo ou de algum órgão. Esse aumento resulta no acréscimo constante, por intervalo de tempo, de proteínas e em alguns contextos, lipídios. De forma geral, pode-se dizer que a taxa de síntese líquida de proteínas determina a taxa de crescimento, e quando a síntese de proteína e a degradação da proteína atingem o equilíbrio, o crescimento cessa. Nesse contexto, o crescimento celular fetal pode ser dividido em três fases consecutivas e complementares. Inicialmente, tem-se a fase de hiperplasia, com duração aproximada de 16 semanas, caracterizada pelo rápido aumento do número de células. Na fase intermediária, da 16<sup>a</sup> e 32<sup>a</sup> semanas, ocorre sinergicamente a hiperplasia e a hipertrofia celular, ou seja, ocorre o aumento

concomitante do número e do comprimento de células no organismo. A fase final, ou fase de hipertrofia celular, se estende da 32ª semana de gestação até o nascimento, caracteriza-se, principalmente, pelo rápido aumento no tamanho celular. É nessa fase que existe também a maior deposição de gordura (WINICK, 1971).

O retardo do crescimento intrauterino pode ser entendido como um fenômeno caracterizado por uma redução na taxa de crescimento fetal, quando comparada ao padrão de crescimento potencial esperado para o feto em determinada semana gestacional (LONGO et al., 2013).

Em 1950, a World Health Organization, caracteriza formalmente o baixo peso ao nascer (peso ao nascer menor que 2.500 gramas) como indicador do inadequado crescimento fetal. Isso, porque o indicador pode refletir um crescimento fetal inadequado como resultado da redução do tempo gestacional – prematuridade (período gestacional < 37 semanas), ou menor ganho de peso para uma determinada idade gestacional (IG) (WHO, 1950).

A OMS preconiza três índices, baseados nos parâmetros antropométricos estatura e peso, para avaliação da condição nutricional. Estes índices são: peso/ idade, estatura/ idade e peso/ estatura (WHO, 1995).

Sabe-se que o índice altura-para-idade estima o crescimento linear da criança e, nessa medida, sumariza o seu estado nutricional, abrangendo desde o nascimento (ou mesmo antes) até o momento atual, além de refletir o aporte de energia, de macronutrientes e de vitaminas e minerais, todos elementos essenciais para o crescimento (WATERLOW, 1972).

O perímetro cefálico (PC) frente ao seu desenvolvimento acelerado nos primeiros 2 anos de vida avalia o crescimento cerebral (MALINA et al., 1975; BARTHOLOMEUSZ; COURCHESNE; KARNS, 2002; ZAKI; HASSAN; EL-MASRY, 2008; ROLLINS; COLLINS; HOLDEN, 2010; CATENA et al., 2017) de forma mais adequada, que os testes para avaliação do desenvolvimento. Salienta-se, ainda, que esta medida sofre menor diferença nos grupos etários e tem uma maior desaceleração do ritmo de crescimento após os três anos de vida. Ou seja, a medida do perímetro cefálico alcança mais de 60% e de 85% do seu tamanho adulto no nascimento e até os 3 anos de vida, respectivamente (ROCHE; MUKHERJEE; GUO, 1987; ROLLINS; COLLINS; HOLDEN, 2010). Esse crescimento acelerado no recém-nascido é proporcionado pelo aumento no tamanho dos neurônios, ramificações para formação de sinapses, aumento de células da glia e da mielina (DOBBING; SANDS, 1973). Diante disso, o suprimento ininterrupto de oxigênio e nutrientes nessa fase de crescimento acelerado do tecido nervoso cerebral, constitui-se numa condição essencial ao pleno desenvolvimento do indivíduo no início da vida (BARKER, 1994).

O perímetro cefálico é um parâmetro antropométrico altamente correlacionado com o tamanho cerebral (HARPER et al., 1984; BARTHOLOMEUSZ; COURCHESNE; KARNS, 2002; HSHIEH et al., 2016; TREIT et al., 2016). Esta correlação é mantida no nascimento (YAJNIK, 2002), aos três e dezoito anos de vida (EPSTEIN; EPSTEIN, 1978).

Nesse contexto, para adultos, tem-se que a presença de um aumento de massa óssea é diretamente proporcional ao aumento da circunferência da cabeça e a estatura. Para o peso, espera-se que a circunferência da cabeça maior seja reflexo de um cérebro mais pesado, proporcionalmente ao peso total do indivíduo (NGUYEN et al., 2012).

Sabe-se que o insulto nutricional nos primeiros anos de vida leva a uma diminuição do tamanho corporal. Porém, considerando que o crescimento segue sua trajetória até aproximadamente dezoito anos, hipotetiza-se que a exposição a um suporte nutricional adequado mais tardiamente possa minimizar o impacto negativo, inicial (MACCHIAVERNI; BARROS FILHO, 1998). Preocupa saber que esta recuperação pode não ocorrer com o cérebro, isso, porque os dois primeiros anos de vida além de ser o período de maior crescimento, é o período em que o crescimento cerebral alcança seu desenvolvimento quase completo (SCHEFFLER; GREIL; HERMANUSSEN, 2017).

Há mais de 25 anos já se sabe da maior adequação, para fins de triagem ou diagnóstico relacionado ao crescimento cefálico, da utilização de índices, pois indica a proporção do tamanho da cabeça em relação à massa corporal, em detrimento do valores isolados de circunferência da cabeça ou peso corporal. É importante ressaltar que o resultado desse índice independe de sexo, raça ou idade, mesmo durante a infância (NISHI et al., 1992).

É oportuno lembrar que, no campo da neonatologia, o PC é a medida antropométrica menos afetada por uma nutrição inadequada e é a primeira medida que retoma o crescimento mediante oferta de uma dieta adequada (NARDOZZA et al., 2012). Essa medida, desde 1983, já apresentava normas técnicas que a tornava parte integrante do diagnóstico básico do crescimento infantil para crianças brasileiras (MARCONDES, 1983).

Um estudo longitudinal realizado com crianças de uma população rural da Guatemala indicou que crianças submetidas à desnutrição no início da vida apresentavam, consistentemente, menores perímetros cefálicos após os 2 anos de vida (MALINA et al., 1975). Segundo Cheong et al., este estudo é reforçado pelos achados de outros trabalhos envolvendo diagnósticos por imagem, tais como a ressonância magnética (CHEONG et al., 2008).

Diversos autores reconhecem e utilizam a baixa estatura ou retardo no crescimento linear como um indicador de desnutrição progressiva e/ou crônica (POPKIN; RICHARDS;

MONTIERO, 1996; BATISTA FILHO; RISSIN, 2003; FLORÊNCIO et al., 2004; FERREIRA et al., 2005; FLORENCIO et al., 2007; BUENO et al., 2016; FERREIRA et al., 2017). No entanto, alguns autores têm encontrado dificuldade, por diversos fatores de confundimento, para correlacionar essa medida enquanto marcador de efeito para restrição do crescimento no início da vida e possíveis desfechos desfavoráveis na fase adulta da vida (HAN et al., 1997; FERREIRA et al., 2005). Nesse sentido, parece que o uso de outra medida antropométrica, como por exemplo, a razão cintura estatura, tem maior poder preditivo para obesidade central em mulheres e indivíduos de baixa estatura (OBEIDAT et al., 2015).

Uma possível limitação desse indicador é que nem todos os adultos de baixa estatura sofreram desnutrição durante as fases de crescimento e desenvolvimento. Primeiro que o crescimento não reflete apenas de uma boa condição nutricional, depende também de fatores genéticos e do sistema neuroendócrino. Assim, a presença de muitos “falsos positivos” (indivíduos de baixa estatura de origem hereditária, principalmente) reduz a força da associação entre baixa estatura e os desfechos investigados (por exemplo, obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia) (FERREIRA et al., 2005).

Ao final da década de 60, já havia relatos de possíveis alterações impostas pela desnutrição nos primeiros anos da vida ao comportamento e a aprendizagem, retardando o desenvolvimento mental (SCRIMSHAW, 1967). O déficit estatural foi refletido por menores perímetros cefálicos entre Japoneses (TSUZAKI et al., 1990) e esteve associado, entre crianças mexicanas de baixo nível socioeconômico, ao déficit da função cognitiva (FERNALD et al., 2006).

A partir dos anos 2000, percebe-se um aumento do número de pesquisas envolvendo o perímetro cefálico (BOO; JAMLI, 2007; GRAY; AKOL; SUNDAL, 2008; MORTIMER; SNOWDON; MARKESBERY, 2008; MUKHERJEE et al., 2009), ou seja, firmando a contribuição e/ou a utilização da medida do perímetro da cabeça como indicador do desenvolvimento cerebral sob os mais diferentes aspectos. Como por exemplo, estudos sobre a exposição a drogas (RIVKIN et al., 2008), sobre o impacto do estado nutricional para o funcionamento e desenvolvimento cerebral (HAYAKAWA et al., 2003), efeitos do tratamento com hormônio do crescimento (ARENDS; BOONSTRA; HOKKEN-KOELEGA, 2004), comportamento motor de crianças (SCHLOTZ et al., 2007) e o efeito benéfico do aleitamento materno para o crescimento cerebral, em situações de vulnerabilidade social (FERREIRA et al., 2013).

Já na última década, percebe-se o desenvolvimento de outras temáticas de pesquisas associadas ao perímetro cefálico, como por exemplo, parte integrante de equações para

predição de estatura, em alternativa prática para estimativa de altura em pacientes com limitação de mobilidade (ILAYPERUMA; NANAYAKKARA; PALAHEPITIYA, 2017), valores relativamente maiores para a circunferência da cabeça podem refletir maior característica genética (menor cabeça ao nascimento e ocorrência de síndrome metabólica (LEE et al., 2010), aceleração anormal do crescimento de cabeça na esquizofrenia (BROWN et al., 2017) e associação com o Zika vírus (PANCHAUD et al., 2016; COELHO; CROVELLA, 2017).

Sabe-se que o tamanho pequeno da cabeça ao nascer, precede um rebote precoce da adiposidade, e emerge como resultado da incapacidade de sustentar uma rápida trajetória de crescimento intra-uterino (LEE et al., 2010; ERIKSSON et al., 2014).

Curiosamente, um pesquisa recente tentando identificar fatores associados a casos de microcefalia antes dos casos associados ao zika-virus, encontraram que os casos inexplicáveis mais graves estavam positivamente associados a mães que se autodeclararam negras não hispânicas e com menos escolaridade. Por outro lado, a redução do perímetro cefálico é inversamente proporcional a menor idade (<20 anos) e obesidade materna associada. Ou seja, a idade materna jovem (<20), multiparidade e maior IMC reduziram o risco de microcefalia inexplicada (HOYT et al., 2018).

Foi relatada uma tendência positiva do aumento no perímetro cefálico ao longo de sucessivas gerações em Londres, Reino Unido, hipoteticamente vinculada a fatores biológicos, sociológicos, demográficos e econômicos (OUNSTED; MOAR; SCOTT, 1985). Por outro lado, tem-se que uma menor circunferência de cabeça pode estar associada ao aumento da mortalidade por doenças cardiovasculares na fase da vida adulta (HUXLEY, R. et al., 2007; RISNES et al., 2009). Diante desses relatos, justifica-se a realização de mensurações consecutivas desse indicador, para uma melhor compreensão e monitoramento do processo em contextos populacionais (OUNSTED; MOAR; SCOTT, 1985; ZAKI; HASSAN; EL-MASRY, 2008).

A desnutrição produz alterações importantes no cérebro de crianças, podendo repercutir em danos para o potencial intelectual das crianças inseridas em contextos ambientais mais pobres, dificultando sua inserção social de forma mais competitiva (CORNELIO-NIETO, 2007; VALDEZ; DÍAZ, 2014; CUSICK; GEORGIEFF, 2016). Um estudo realizado no Irã aponta para a necessidade de realização de mais estudos referentes ao padrão do crescimento do perímetro cefálico, em virtude de sua importância para a avaliação e prognóstico neurológico em crianças (AYATOLLAHI; SHAYAN, 2006).

Em situações de estresses, o crescimento cerebral, em relação aos demais tecidos, é o que mais é preservado. O perímetro cefálico, frente aos efeitos deletérios da desnutrição, é o que melhor preserva seu padrão normal de crescimento quando comparado a outras medidas antropométricas como peso e altura (GOTTHELF; JUBANY, 2002; BOGIN; VARELA-SILVA, 2009). No entanto, o sistema nervoso não está totalmente protegido, sendo esta proteção apenas parcial (WATERLOW, 1973), de forma que, a desnutrição precoce altera os padrões bioquímicos, fisiológicos e comportamentais do indivíduo, além de postergar sua impressão através de mecanismos epigenéticos, amplificando, dessa forma, os seus efeitos deletérios em uma perspectiva multigeracional de longo alcance (SCHWEIGERT; SOUZA; PERRY, 2009; YAJNIK, 2014).

A ideia da existência de um retardo de crescimento seletivo durante o desenvolvimento fetal remonta aos resultados do estudo realizado por Baker e colaboradores no Reino Unido (BARKER et al., 1990), através do qual foi demonstrado que o aumento da pressão arterial em adultos estava diretamente associado ao aumento do peso placentário e redução da razão comprimento para circunferência cefálica. Ou seja, para eles, a ocorrência de uma desproporção do crescimento corporal demonstra o desvio do maior fluxo sanguíneo para cabeça em detrimento das estruturas pertencentes ao tronco, a fim de favorecer o desenvolvimento cerebral.

Atualmente, partindo do consenso sobre restrição do crescimento intrauterino, tem-se escolhido o ponto de corte em 32 semanas para definição de retardo do crescimento intrauterino precoce e tardio. Esta escolha parece apropriada, porque a hipertrofia de células fetais tem início, aproximadamente, a partir desta idade gestacional (GORDIJN et al., 2016).

Em neonatologia, tem-se preconizado há mais de 40 anos o uso da razão entre perímetro cefálico e a circunferência abdominal ( $R = PC/CA$ ) (CAMPBELL; THOMS, 1977) para classificar os fetos segundo o seu desenvolvimento, em simétricos ou proporcionalmente pequenos e fetos assimétricos, ou seja, aqueles que apresentam um crescimento desproporcional, entre partes do corpo. A classificação de restrição simétrica refere-se a um potencial geral reduzido de crescimento fetal, ou seja, são fetos que exibem uma diminuição proporcional no tamanho da cabeça e do abdomen e sofreram maior insulto de crescimento no estágio inicial, durante a fase de hiperplasia celular (<32 semanas). Já o tipo assimétrico de restrição, caracteriza-se por um insulto tardio ao crescimento ( $\geq 32$  semanas), na fase de hipertrofia celular, geralmente resultando em assimetria entre as partes do corpo. O PC e o comprimento do fêmur são menos afetados, correspondendo à idade gestacional. Enquanto a CA é mais gravemente afetada, diminuindo o peso fetal estimado. Esses fetos são

marcadamente distróficos (POLLACK; DIVON, 1992; CAMPBELL, 1998; NARDOZZA; ZAMARIAN; ARAUJO JÚNIOR, 2017).

De fato, sabemos que o RCIU assimétrico tem sido relatado a alterações das funções uteroplacentárias (NARDOZZA et al., 2017) ou deficiência nutricional (SALEEM et al., 2011).

Há décadas já foi descrito o aumento dos níveis de pressão arterial na presença de maior peso placentário e maior índice ponderal ao nascer. Bem como, entre aqueles recém-nascidos, com redução do comprimento e aumento da relação entre a circunferência da cabeça e o comprimento (BARKER et al., 1992).

Um estudo clássico da década de 1970, relacionando formas de desnutrição e impacto sobre o desenvolvimento cerebral, demonstrou que crianças que sobreviveram a um período inicial de desnutrição predominante protéica severa, apresentaram déficits para o peso cerebral. O mesmo efeito não foi observado para formas de desnutrição energético-protéica equilibrada. Adicionalmente, eles descreveram um aumento no volume das cavidades cerebrais em paralelo a uma diminuição da massa cortical (VAHLQUIST; ENGSNER; SJÖGREN, 1971).

As proporções corporais ao nascimento e o peso do bebê em relação à placenta fornecem informações adicionais sobre o crescimento fetal, e pode refletir características do insulto sofrido, como tempo e tipo. A caracterização de certos fenótipos ao nascimento, devem ser analisados em relação ao peso placentário, visto que, dessa forma, podem apreentar um melhor valor preditivo para futuros resultados adversos à saúde do sujeito (BARKER, 2012). Adicionalmente, tem sido descrito que recém-nascidos simetricamente pequenos experimentaram um crescimento reduzido durante todo o tempo, enquanto os assimétricos, ou que possuem desproporções ao nascer, experimentaram um crescimento reduzido na segunda metade da gestação (MOOR; DAVIES, 2001; FLEISS et al., 2019).

Embora a genética seja importante, ela não consegue explicar o aumento dramático na incidência do RCIU, a não ser na sua associação com fatores ambientais (FLEISS et al., 2019). Retomando o conceito do fenótipo econômico, introduzido por Hales e Barker (1992), entende-se como o ambiente intrauterino durante a gravidez tem um impacto importante sobre a expressão gênica, mediado por aspectos epigenéticos, que podem persistir até a idade adulta e causar doenças metabólicas como obesidade e diabetes tipo 2. Por isso, esses efeitos de programação têm sido associados aos aspectos epigenéticos por estudos (WADHWA et al., 2009; YAJNIK, 2014).

Como as células betas pancreáticas são cruciais na regulação do metabolismo e sofrem influência durante o período gestacional e no período neonatal, de várias condições ligadas principalmente ao ambiente materno, como diabetes, obesidade, dietas hipercalóricas e desnutrição durante e após a gravidez. Essas condições impõem ao metabolismo, que está em desenvolvimento na fase inicial da vida, adaptações necessárias às mudanças na demanda de insulina mais tarde na vida. Esse processo tem relação com mecanismos epigenéticos de transmissão transgeracional, de forma que uma programação adversa pode ser um dos aspectos mais importantes para o aumento da ocorrência de obesidade e diabetes (NIELSEN et al., 2014).

De fato, o organismo, em resposta adaptativa ao insulto nutricional, “poupa” o crescimento do perímetro cefálico em detrimento do crescimento linear (KRAMER et al., 1989; LUCAS, 1994). Ou seja, o aumento do peso da placenta parece estar diretamente associado ao aumento do perímetro cefálico e à redução do comprimento, caracterizando assim a desproporcionalidade corporal do neonato. Mecanismos fisiológicos adaptativos, subjacentes ao desenvolvimento fetal, parecem explicar a tentativa do corpo em manter uma melhor perfusão sanguínea, ou redistribuir o débito cardíaco a favor de órgãos vitais, como no caso do tecido cerebral (BARKER et al., 1993; STREJA et al., 2015).

#### 2.2.4 Classe econômica, sexo e peso ao nascer: reflexo de iniquidade em saúde e solo comum para ocorrência de obesidade e síndrome metabólica na fase adulta da vida

O peso ao nascer reflete as condições de crescimento intra-uterino e tem sido associado, por diversos autores (BELL, 2008; SCHELLONG et al., 2012; ASVANARUNAT, 2014; LUANGKWAN et al., 2015; MEBRAHTU et al., 2015; CHIAVAROLI et al., 2016; TAKEMOTO et al., 2016; AGAY-SHAY et al., 2018), a problemas nutricionais ocorridos durante a gestação. Os indivíduos com baixo peso ao nascer (BPN) apresentam maior risco de morbidade e mortalidade nos primeiros anos de vida (KATZ et al., 2013; KOZUKI et al., 2013; KATZ et al., 2014; SANIA et al., 2018), podendo apresentar sequelas em seu desenvolvimento neuropsicomotor (FOULDER-HUGHES; COOKE, 2003; CAÇOLA; BOBBIO, 2010; ARAUJO; MÉLO; ISRAEL, 2017), dificuldades de aprendizagem na vida escolar (VICTORA, C. G. et al., 2008; SUDFELD et al., 2015; KOWALSKI et al., 2018). Adicionalmente, essa condição tem sido associada à ocorrência de doenças crônicas na fase adulta da vida, como diabetes, hipertensão (KNOP et al., 2018; TIAN, GANG et al., 2019), adiposidade visceral (MCNEELY et al., 2007; ROLFE EDE et al., 2010) e síndrome metabólica (HARVILLE et al., 2012; VELAZQUEZ-BAUTISTA et al., 2017). Para melhor

compreensão das condições nutricionais ao nascimento, além do peso, deve-se considerar a idade gestacional, ou seja, o tempo transcorrido entre a concepção e o parto (GORDIJN et al., 2016; NARDOZZA, L. M. M.; ZAMARIAN; ARAUJO JÚNIOR, 2017). O recém-nascido, segundo a idade gestacional, é considerado pré-termo (quando nasce com menos de 37 semanas) ou a termo (quando nasce entre 37 e 42 semanas) (WHO, 1977; QUINN et al., 2016).

A ocorrência de BPN tem que ser encarada sob diferentes ópticas para criança pré-termo ou a termo. No primeiro caso, a criança não conseguiu ganhar peso em consequência do nascimento antecipado (por fatores diversos, não relativos à nutrição mãe-filho) e poderia ter alcançado peso adequado se completasse as 38-42 semanas de gestação. No segundo caso, criança a termo com BPN, ocorreu um retardo do crescimento intra-uterino (RCIU). Esse retardo, ou insulto ao desenvolvimento fetal também tem sido chamado crescimento intrauterino restrito (ACOG, 2013; GORDIJN et al., 2016; NARDOZZA; ZAMARIAN; ARAUJO JÚNIOR, 2017; KALE et al., 2018).

A Organização Mundial de Saúde define o Baixo Peso ao Nascer quando a massa corporal da criança ao nascimento é inferior a 2500g (WHO, 1995).

O relatório da UNICEF/WHO sobre a situação mundial da infância, em 2016, estimou que, aproximadamente, 16% dos nascidos vivos entre 2009-2013 apresentaram baixo peso ao nascer (BPN) (UNICEF, 2016). Esse percentual, especificamente para países da América Latina, dentre os quais encontra-se o Brasil, segundo os últimos relatórios, em 2016 e 2017, foi de, aproximadamente, 9% (UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND, 2016; 2017). Um estudo, que utilizou o Sistema de Informação de Nascidos Vivos – SINASC, constatou que, em 2016, o Brasil apresentou taxas de prevalência de, aproximadamente, 8,0%. Este mesmo estudo estimou um aumento significativo nas taxas de BPN para as regiões menos desenvolvidas do país: Norte (1 [IC 95%: 0,4, 1,6]), Nordeste (0,7 [IC 95%: 0,4, 1,0]) e Centro-Oeste (0,7 [IC 95%: 0,4, 1,1]), e estabilidade das prevalências para as regiões mais desenvolvidas, que foram Sudeste e Sul. Ao final do período do estudo, foi descrito para a região Nordeste uma taxa de 7,8% (DE SOUZA BURIOL et al., 2016).

Outro estudo, também envolvendo dados do SINASC/SUS, descreveu que a prevalência de baixo peso ao nascer-BPN (peso < 2500 g), no Brasil, variou de 7,9% em 1995, para 8,4% em 2010, mantendo esse mesmo valor em 2015. No entanto, para o autor, as razões para este aumento não são bem conhecidas, a não ser o paralelismo no mesmo período, com melhoria de vários indicadores sociais e de saúde de mães e crianças (LEAL et al., 2018). Para Veloso, esse aumento percebido até 2010, para a taxa de baixo peso ao nascer, pode ser

parcialmente explicado pelo aumento nos nascimentos múltiplos, aumento de nascimentos com peso entre 500 e 999, bem como pela redução da taxa de natimortos (VELOSO et al., 2013).

O BPN pode estar associado a duas vertentes epidemiológicas: prematuridade ou RCIU. Nesse contexto, há mais de duas décadas já eram evidenciadas diferenças entre países considerados desenvolvidos e em desenvolvimento. Um maior grau de desenvolvimento associa o BPN à Prematuridade, e tem como principal determinante o fumo durante o período gestacional. No entanto, para países em desenvolvimento, o BPN é indicativo de RCIU, e apresenta como principais determinantes: origem racial (negro ou indiano), pobre nutrição gestacional, baixo peso pré-gestacional e baixa estatura materna, além da malária (KRAMER, 1987). Mulheres submetidas a uma nutrição deficiente apresentam maiores chances de terem partos prematuros e bebês com baixo peso ao nascer (BELFORT et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2018).

Segundo a OMS, o último relatório contendo as metas globais de nutrição para 2025, estima-se que na década atual, de 15% a 20% dos nascimentos em todo o mundo são de indivíduos com baixo peso, representando mais de 20 milhões de nascimentos por ano. Nesse contexto, o baixo peso ao nascer ainda é grave problema de saúde pública em todo o mundo, especialmente quando se pensa no conjunto de consequências a curto e a longo prazo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

Ao longo dos últimos 20 anos, estudos têm sinalizado a importância do BPN como preditor para diversos agravos ao longo da vida (SAWAYA; ROBERTS, 2003; MOTTA et al., 2005; SIZONENKO et al., 2006; ITOH; KANAYAMA, 2018; WANG et al., 2018). Isso, porque o insulto nutricional no início da vida, ou seja, durante o período crítico para o desenvolvimento do organismo, pode influenciar no estado de saúde do adulto (IVANOVIC et al., 1996; BARKER et al., 1997; SKULL; RUBEN; WALKER, 1997; FERREIRA et al., 2017; SUZUKI, 2018). Postula-se que um aumento de pelo menos 1g no peso ao nascer pode reduzir os riscos de desenvolver doença isquêmica do coração, diabetes melitus do tipo 2 e hipertensão arterial, quando adulto, em, aproximadamente, 20% (HUXLEY, R. et al., 2007), 22% e 23%, respectivamente (KNOP et al., 2018).

A manutenção de um estado nutricional adequado durante o pré-natal pode garantir um peso ao nascer adequado, de forma a reduzir o risco de obesidade em adultos. Isso, porque o peso adequado ao nascer (2500-3999 g), quando comparado ao baixo peso ao nascer (<2500 g), reflete um crescimento intrauterino mais adequado e tem sido associado a um aumento do índice de massa corporal (IMC) em adultos, determinado pelo aumento de massa livre de

gordura (YANG; HUFFMAN, 2013). Já o baixo peso ao nascer foi associado com maior risco de síndrome metabólica e obesidade central em adultos (BARKER et al., 1997; YANG; HUFFMAN, 2013; ERIKSSON et al., 2014; SENA et al., 2019).

Há muitos anos, pesquisas envolvendo pessoas pertencentes a países desenvolvidos demonstram que o aumento do ganho de peso durante os dois primeiros anos de vida se correlaciona positivamente com o aumento do IMC na fase adulta da vida (BOERSMA; WIT, 1997; BOL et al., 2009). No entanto, é importante ressaltar que, uma pesquisa realizada no contexto de países em desenvolvimento, hipotetizou que o maior IMC nessas pessoas estava mais relacionado ao aumento da massa corporal livre de gordura. Adicionalmente, sabe-se que o aumento do comprimento ao final dos 2 anos de idade está mais associado com altura, peso e massa magra em adultos (ONG, 2006; 2007; ROLLAND-CACHERA; PENEAU, 2013; YANG; HUFFMAN, 2013; VAN HULST et al., 2017).

Um estudo envolvendo sujeitos de uma coorte de nascimento no Brasil, demonstrou em análise ajustada, que o sexo, o baixo peso ao nascer e a mobilidade social (aumento de escolaridade materna), se colocam em uma interação tripla, refletindo a multifatorialidade para maiores valores de IMC e Circunferência de cintura. Eles perceberam que os maiores valores de IMC e de CC foram entre as mulheres que nasceram com baixo peso, que não foram expostas a mobilidade social, permanecendo dessa forma no grupo de baixa escolaridade desde o nascimento até o início da idade adulta (BERNARDI et al., 2017).

No início da década de 90, MCCance e colaboradores utilizaram o termo “curva em U” para descrever os seus achados. Eles encontraram aumento da prevalência de diabetes tipo II entre adultos de 20-39 anos, para aqueles que ao nascer apresentaram pesos  $<2.500\text{g}$  ou  $\geq 4.500\text{g}$  maior peso ao nascer. Para eles o BPN poderia ser associado à ocorrência de insultos nutricionais no início da vida. No entanto, após realizar ajustamento para idade, sexo, índice de massa corpórea, diabetes materno durante a gestação e ano de nascimento, eles associaram o aumento do risco entre aqueles com peso ao nascer  $\geq 4.500\text{g}$  a ocorrência de diabetes materno durante a gravidez (MCCANCE et al., 1994). Adicionalmente nos anos subsequentes, alguns estudos têm sinalizado essa associação de diabete gestacional com o aumento do peso ao nascer, nesse contexto da curva em U (WEI et al., 2003; HARDER et al., 2007; PALATIANOU et al., 2014; VAN HULST et al., 2018).

Adicionalmente, tem-se hipotetizado que o sexo pode, de fato, agir como um modificador de efeito, em vez de um simples fator de confusão no extremo superior da distribuição do peso ao nascer, relatado para curva em U. Isso, porque o dimorfismo sexual pode ter um efeito sobre o índice de massa corporal e distribuição de gordura no início da

vida, de forma que, as mulheres que apresentam um maior IMC ao nascer possuem maior risco cardiometabólico (HUANG et al., 2012; KNOP et al., 2018).

Nesse contexto, estudos realizados na China, envolvendo homens e mulheres adultos, demonstraram que a glicemia de jejum foi maior em indivíduos com o menor peso ao nascer (<2.500 g) em comparação com aqueles com maior peso ao nascer. Ou seja, os maiores riscos para ocorrência de diabetes tipo 2 foram para as pessoas com menor peso ao nascer. A prevalência desse problema tem sua magnitude elevada entre pessoas com menor peso ao nascer e que desenvolveram obesidade abdominal. Ressalta-se que a circunferência da cintura e a pressão arterial sistólica associaram-se em forma de curva U com o peso ao nascer, que foi considerado um fator de risco independente para diabetes tipo 2, obesidade abdominal e hipertensão (TIAN et al., 2006; TIAN, G. et al., 2019).

Comparado ao peso normal ao nascer (2.500 a 4.000 g), o baixo peso ao nascer (<2.500 g) está associado a um risco aumentado de DM2 (WHINCUP et al., 2008; MI et al., 2017). No entanto, parece não existir diferença significativa entre o alto peso ao nascer (> 4.000 g) e o peso normal ao nascer em termos do risco de DM2 (MI et al., 2017).

Parece que o crescimento fetal reduzido aumenta o risco de diabetes tipo 2 devido a um efeito de programação “*in útero*”, possivelmente causado pela desnutrição. No entanto, não se pode excluir a possibilidade de um mecanismo genético comum (ILIADOU; LICHTENSTEIN; CNATTINGIUS, 2004).

Partindo desse ponto de vista genético e analisando os dados do Biobanco do Reino Unido, Tyrrel e colaboradores, em 2013, descreveram que o diabetes paterno está associado à redução do peso ao nascer, enquanto o diabetes materno está associado ao aumento do peso ao nascer (TYRRELL et al., 2013). Ou seja, parece que existe um efeito parcial de mediação do peso ao nascer entre relação de diabetes paterna e ocorrência de diabetes tipo 2 na fase adulta da vida (LINDSAY et al., 2000; TYRRELL et al., 2013).

Por outro lado, foi postulado há mais de 10 anos que, para humanos, o peso ao nascer é mais fortemente correlacionado ao ambiente materno, quando comparado aos fatores paternos, ou seja, parece que o crescimento fetal representa o ponto culminante da interação entre o genoma fetal e o ambiente uterino determinado pela função materno-placentária (GLUCKMAN, 1997; GLUCKMAN; PINAL, 2003).

Considerando que até hoje a literatura sobre a contribuição paterna para origem das doenças é escassa, tem sido difícil avaliar as influências paternas enquanto efeitos epigenéticos, tem sido defendido um novo conceito para o paradigma Origens Paternas da

Saúde e Doença (POHaD), a fim de mediar uma melhor compreensão das contribuições pré-concepcionais da doença no contexto das exposições paternas (SOUBRY, 2018a; b).

Por outro lado, sabe-se que um crescimento fetal ao final da gestação é determinado principalmente pelo status funcional das vias pelas quais os nutrientes são transferidos e absorvidos pelos tecidos fetais a partir do compartimento materno, por meio da placenta. Ambos os sistemas endócrinos, materno e fetal, podem influenciar esta via em vários níveis, incluindo a regulação do metabolismo placentário. O principal eixo fetal envolvido na regulação do crescimento fetal é o eixo do fator de crescimento semelhante à insulina – IGF1 (GLUCKMAN, 1997).

Há mais de trinta anos, foi postulado que a desnutrição materna não apenas reduzirá a disponibilidade global de nutrientes, mas também influenciará o eixo somatotrófico materno e fetal, que reagem de maneira muito semelhante ao suprimento limitado de substrato. Tem-se que os hormônios produzidos por esse eixo no feto, em particular, o fator de crescimento semelhante à insulina – 1 (IGF-1) são importantes reguladores do crescimento fetal e apresentam em conjunto com os hormônios do crescimento uma forte influência sobre a função placentária, na transferência materno-fetal de nutrientes e metabólitos (BAUER et al., 1998).

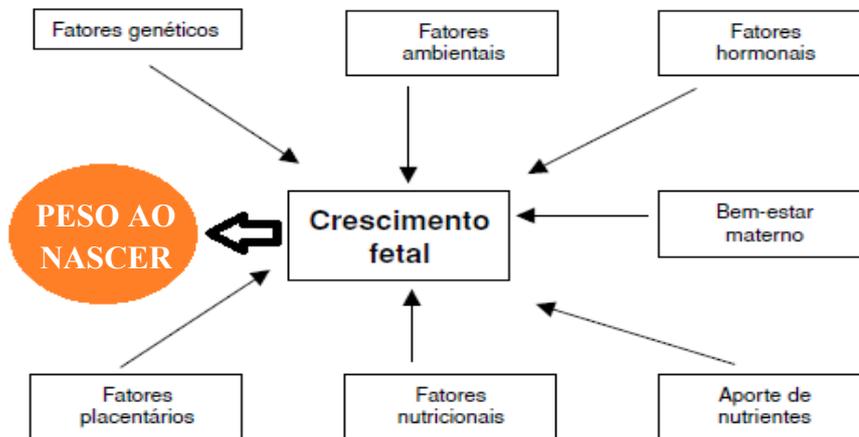
Adicionalmente, tem sido relatado um efeito adverso imposto pelo meio ambiente materno ao crescimento fetal durante o primeiro trimestre gestacional, que está associado a consequências negativas para outras fases do desenvolvimento humano. Ou seja, a restrição do crescimento fetal no primeiro trimestre está associada a um risco aumentado de desfechos adversos no nascimento e aceleração do crescimento na primeira infância (BUKOWSKI et al., 2007; MOOK-KANAMORI et al., 2010).

O importante dessas alterações descritas acima é que o crescimento fetal é controlado pela interação de vários fatores durante a gestação, dentre os quais se inclui um suporte nutricional materno adequado (FALCÃO, 2000).

Ou seja, o ser humano é um reflexo do seu desenvolvimento no útero, o qual recebe influência de diferentes fatores. Ou seja, a origem parental (herança genética, saúde e estilo de vida do pai e da mãe) sofre forte influência do ambiente materno durante a gestação, e culmina com efeitos positivos ou negativos para o desenvolvimento da criança em durante a fase da vida intrauterina, no parto (nascimento), no período perinatal e nos primeiros anos de vida (SGARBIERI; PACHECO, 2017).

Partindo dos pressupostos descritos acima, esquematiza-se o contexto de crescimento fetal (Figura 3).

**Figura 3:** Fatores determinantes do crescimento fetal.



Fonte: Adaptado de Falcão (FALCÃO, 2000).

Considerando o ajustamento para fatores genéticos, um estudo realizado no Reino Unido com gêmeos sugere que a associação entre o peso ao nascer dos filhos e o diabetes tipo 2 paterno é explicada, principalmente, por fatores que os gêmeos não compartilham (BERGVALL et al., 2008).

Nesse sentido, um estudo epidemiológico envolvendo dados de gêmeos de 23 coortes de nascimentos de quatro países (Canadá, Suécia, Dinamarca e Austrália) encontraram que a hereditabilidade para peso corporal, estatura e IMC foi baixa ao nascimento (entre 6,4 e 8,7% para meninos e entre 4,8 e 7,9% para meninas). No entanto, as influências exercidas pelo ambiente sobre as medidas antropométricas foram altas no nascimento (entre 74,1-85,9% em todas as medidas para meninos e entre 74,2 e 87,3% em todas as medidas para meninas), tendo seu efeito sobre o crescimento reduzidas ao longo do tempo. Adicionalmente, entre mulheres, esse efeito do ambiente sobre a estatura, permaneceu significativo ativo durante até os 12 anos de idade (DUBOIS et al., 2012).

Mais recentemente, um estudo de base populacional na China, sugere que a influência genética na determinação do peso, altura e IMC foi baixa para idade de 0 a 2 anos (menos de 20% para ambos os sexos), aumentando sua força na determinação ao longo do tempo, de forma a responder por mais da metade ou mais da variância na faixa etária de 15 a 17 anos para meninos. Além disso, os efeitos exercidos pelos fatores ambientais comuns sobre as medidas corporais foram mais altos para meninas (59-87%) e apresentaram um pequeno pico durante a puberdade (LIU et al., 2015). Ou seja, os fatores ambientais comuns exercem sua influência mais forte e de forma independente, especificamente até o período da

pré-adolescente e mais significativamente em meninas (SILVENTOINEN et al., 2010; LIU et al., 2015).

Um estudo, que objetivou testar o poder estatístico para três modelos para detecção dos efeitos de interação em estudos familiares longitudinais, demonstrou que as abordagens analíticas consideradas neste não foram robustas para as diferentes interações gene-ambiente e sugeriram inovações metodológicas para melhorar o desempenho dos métodos atuais para detectar possíveis interações não lineares do papel da via do IGF no desenvolvimento da obesidade infantil (WANG et al., 2019).

Hipotetiza-se que, na análise entre o peso ao nascer dos filhos e o risco parental de doença cardiovascular, exista confusão residual por fatores mediadores compartilhados com a mãe, como fatores socioeconômicos e tabagismo, que podem deixar a associação do risco paterno mais fraca. Porém, esse mesmo contexto deixa claro que a associação mais forte nas mães é consistente com os efeitos intergeracionais no crescimento intra-uterino e com a hipótese das origens fetais (DAVEY SMITH et al., 2007).

Atualmente, tem-se postulado que o risco de ocorrência de diabetes melitos tipo II, doença cardiovascular e hipertensão na fase adulta da vida está inversamente associado ao histórico de baixo peso ao nascer, estabelecendo, dessa forma, uma curva do tipo “J” (RUIZ-NARVÁEZ et al., 2014; KATANODA et al., 2017; KNOP et al., 2018; TIAN et al., 2019).

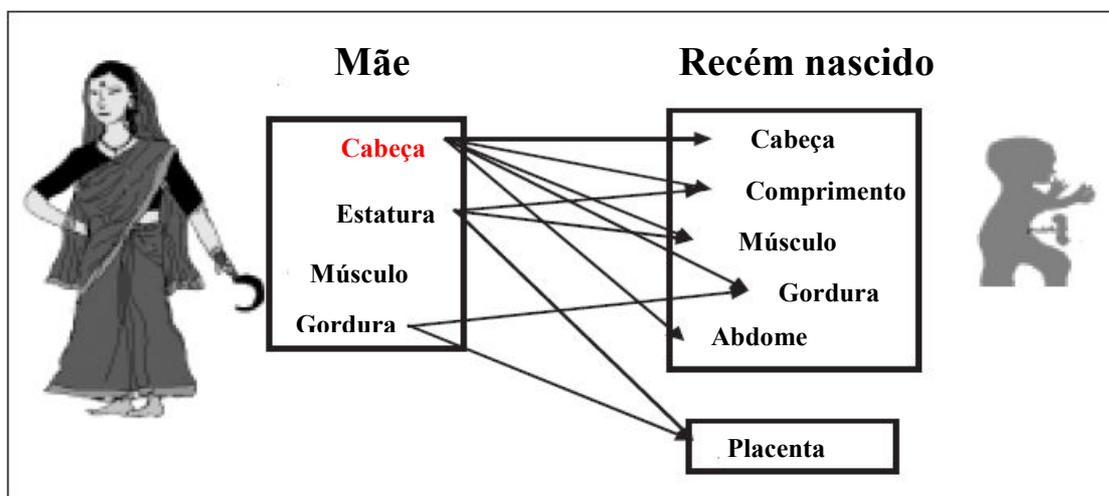
Sabe-se que o risco de diabetes melitos gestacional aumenta entre mulheres de baixa estatura, quando esta está associada sinergicamente à ocorrência de sobrepeso e/ou obesidade pregestacional materna, possivelmente pelos fatores inerentes à teoria do fenotipo econômico e o consequente efeito intergeracional imposto pelo insulto nutricional ao crescimento linear (MARTORELL; ZONGRONE, 2012; LI et al., 2018).

Por outro lado, os resultados de um estudo prospectivo mais recente sugerem que a obesidade pré-gestacional parece exercer um efeito protetor contra ter baixo peso ao nascer, ser pequeno para a idade gestacional e nascer de parto prematuro, ou seja, as mulheres que são obesas pré-gestantes têm comprimentos de gestação mais longos e são menos propensas a ter um bebê prematuro ou com baixo peso ao nascer (AVERETT, 2016). É importante ressaltar que em estudos de coorte a associação positiva comumente observada entre peso ao nascer e obesidade na fase adulta da vida pode ser atribuída a possíveis fatores de confundimento ambientais, aos quais a mãe também tem sido exposta (THE; ADAIR; GORDON-LARSEN, 2010).

Um estudo para identificar o impacto do estado nutricional e das medidas corporais maternas sobre as medidas de recém nascidos de Pune, na Índia, e de Southampton, no Reino

Unido, descreveu que o crescimento materno no início da vida (intra-uterino e infantil), refletido pela própria circunferência da cabeça, comportou-se como um preditor mais forte em prever diferentes aspectos do crescimento intra-uterino de seu filho. Além disso, este estudo descreveu que mães que eram mais baixas e com maior adiposidade, como consequência do déficit de crescimento no início da vida, e balanço energético positivo em fases mais avançadas da vida, deram origem a recém nascidos que também foram mais gordos, ou seja, hipotetizaram de forma indireta a influência da transição nutricional sobre a “obesidade neonatal”. Esse autor esquematizou (Figura 4) que o perímetro cefálico da mãe esteve associado a todas as medidas antropométricas do recém nascido, exceto com o peso placentário. Adicionalmente, a mesma figura demonstra ainda que a estatura materna relaciona-se ao comprimento e ao tecido muscular, medido pela circunferência do braço, e que a quantidade de gordura materna guarda relação com a massa gorda do neonato (YAJNIK, 2000; YAJNIK, 2002).

**Figura 4:** Esquema das associações entre as medidas antropométricas maternas pré-gestacional e das medidas neonatais ao nascimento.



Fonte: Traduzido e adaptado de Yajnik (YAJNIK, 2002).

No contexto das consequências do baixo peso ao nascer, sabe-se que aos 5 anos de idade, crianças que foram pequenas para a idade gestacional apresentam menores scores z para peso, altura e perímetro cefálico em comparação com crianças que foram adequadas para a idade gestacional. Porém, as prevalências de sobrepeso e obesidade, medidas aos 4 a 18 meses após o nascimento, foram significativamente maiores entre as crianças pequenas para a idade gestacional. De forma que o resultado estabelecido após o 2º ano de vida parece ter maior correlação com excesso de peso aos 5 nessas crianças (WANG et al., 2018).

Em um seus estudos sobre impacto dos insultos nutricionais no início da vida e obesidade, Yajnik reforça a teoria do fenótipo econômico, no entanto, para ele, a redução da circunferência da cabeça e a baixa estatura colocam-se respectivamente como um indicador e como um marcador (correlação mais fraca) de déficit de crescimento no início da vida e na infância. Os mesmo podem ser utilizados como preditores de óbitos precoce em homens e mulheres por doenças cardiovasculares. Isso, porque o excesso de energia necessário à manutenção da vida está associado ao aumento da circunferências de cintura na idade adulta. Ou seja, um menor crescimento no início da vida e acesso posterior na vida adulta a uma dieta hipercalórica, parecem ser um conjunto etiológico multifatorial desfavorável à saúde dos adultos indianos (YAJNIK, C., 2000; YAJNIK, C. S., 2002; 2014).

Estudos epidemiológicos reforçam que alterações das variáveis antropométricas ao nascimento, conseqüente retomada acelerada do crescimento pós-natal precoce e o excesso de ganho de peso na infância apresentam associação com o aumento do risco para a ocorrência de doença cardiovascular em adultos e diabetes tipo 2 (ONG, 2006; BARKER, 2012; AL SALMI; FA; HANNAWI, 2019).

Uma pesquisa com 23.871 crianças, realizada em Xangai, demonstrou que aos 5 anos de idade as crianças PIG's, ao nascer, apresentaram menores peso, altura e perímetro cefálico quando comparadas às crianças que foram classificadas como adequadas para idade gestacional. Essas crianças apresentam uma retomada do crescimento desproporcional, ou seja, com impacto decrescente, em relação aos escores z de peso, estatura e perímetro cefálico, respectivamente. Essa desproporcionalidade, segundo os resultados, pode indicar um mecanismo potencial para ocorrência de obesidade nessas crianças, com maiores prevalências de sobrepeso e obesidade entre 4 a 18 meses após o nascimento. Por fim, é importante ressaltar que as crianças classificadas como PIG ao nascimento e que estão acima do peso após o período de retomada rápida de crescimento, foram mais propensas a desenvolver problemas relacionadas ao excesso de peso, sendo, dessa forma, mais propensas ao desenvolvimento de doenças metabólicas nos demais ciclos da vida (WANG et al., 2018).

Sabe-se que os recém-nascidos PIG's permanecem menores em tamanho ao longo da primeira infância, de forma que esta diferença encontrada para peso tem sido atribuída principalmente a diferenças no percentual de massa corporal magra, associada a músculos, visto que, o percentual de massa gorda foi menos afetado nessas crianças. Assim, com base nos indicadores de adiposidade usados, em qualquer peso para lactentes e crianças de 2 a 47 meses de idade, o percentual de gordura corporal parece ser relativamente mais alto para as crianças classificadas ao nascimento como PIG. Essa modificação estrutural, sinalizada por

essas diferenças na composição corporal para lactentes PIG's, podem corroborar com as evidências entre alterações durante o crescimento fetal e as doenças crônicas associadas à adiposidade na idade adulta (HEDIGER et al., 1998).

Resultados semelhantes foram descritos por Freedman et al., em 2005, analisando os dados de uma coorte com mais de 30 anos, eles demonstraram que crianças com excesso de peso entre 2 a 5 anos de idade possuíam cerca de 4 vezes mais chances de se tornarem adultos com sobrepeso e aumento de adiposidade (FREEDMAN et al., 2005).

Em um estudo de corte transversal com crianças e adultos, submetidos a tratamento com GH, demonstrou que, nos casos de BPN, a programação intrauterina da sensibilidade ao hormônio do crescimento pode refletir uma adaptação favorável à sobrevivência frente às prováveis carências nutricionais impostas pelo ambiente pós-parto, caracterizada pela supressão da ação anabólica do GH (DONZEAU et al., 2015). Consequentemente, espera-se, nesses casos, algumas alterações características da composição corporal como o aumento do percentual de gordura, redução da massa magra e aumento do acúmulo de gordura nas células adiposas (OLIVEIRA et al., 2008; CHAVES; JUNIOR; BERTOLINI, 2013).

Outro estudo longitudinal de base comunitária, envolvendo 1.308 indivíduos, demonstrou, ao longo de 8 anos de seguimento na fase adulta da vida (idades de 22 e 30 anos), que os indivíduos que foram classificados como PIG ao nascer foram mais resistentes à insulina e apresentaram uma prevalência significativamente maior de síndrome metabólica. Para eles, os distúrbios metabólicos apresentados por esses indivíduos foram amplificados pelo aumento de peso com o passar dos anos e, provavelmente, esses dois efeitos estão associados à programação fetal (MEAS et al., 2010).

Diante de tal revisão, parece plausível acreditar que existe uma forte evidência de que alterações impostas ao desenvolvimento humano no início da vida repercutam em consequentes modificações definitivas em estruturas e funções do corpo, como no caso da estatura, do perímetro cefálico e peso corporal. Nesse contexto, acredita-se que um estudo epidemiológico de base populacional, envolvendo adultos, pode encontrar associação entre alterações das medidas do perímetro cefálico e da estatura em relação ao peso corporal, indicando possíveis associações, que podem refletir esses mecanismos adaptativos, já consolidados no meio científico.

## **RESULTADOS**

**3.1 ARTIGO 1: Ferreira HDS, Junior AFSX, Assunção ML, Uchôa TCC, Lira-Neto AB, Nakano RP. Developmental origins of health and disease: a new approach for the identification of adults who suffered undernutrition in early life. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018;11:543–551. Published 2018 Sep 26. doi:10.2147/DMSO.S177486**

---

---

# Developmental origins of health and disease: a new approach for the identification of adults who suffered undernutrition in early life

This article was published in the following Dove Press journal:  
Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy

Haroldo da Silva Ferreira<sup>1</sup>  
Antonio Fernando Silva  
Xavier Junior<sup>2</sup>  
Monica Lopes Assunção<sup>1</sup>  
Tainá Cardoso Caminha  
Uchôa<sup>3</sup>  
Abel Barbosa Lira-Neto<sup>2</sup>  
Ricardo Paulino Nakano<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Nutrition, Federal University of Alagoas, Maceió, Alagoas, Brazil; <sup>2</sup>Post-graduate Program in Health Sciences, Federal University of Alagoas, Maceió, Alagoas, Brazil; <sup>3</sup>Post-graduate Program in Nutrition, Federal University of Alagoas, Maceió, Alagoas, Brazil

**Background:** Undernutrition in early life (UELIFE) is a condition associated with greater occurrence of chronic diseases in adulthood. Some studies on this relationship have used short stature as indicator of UELIFE. However, other non-nutritional factors can also determine short stature. Depending on the severity of UELIFE, the human body reacts primarily compromising weight and length gain, but prioritizing brain growth, resulting in disproportionate individuals. Based on this premise, this study aimed to validate a new anthropometric indicator of UELIFE. **Design:** Using stature and head circumference data from a probabilistic sample of 3,109 women, the Head-to-Height Index was calculated:  $HHI = (\text{head} \times 2.898) / \text{height}$ . A  $HHI > 1.028$  (75th percentile) was the best cutoff for predicting obesity (best balance between sensitivity/specificity, largest area under the receiver operating characteristic curve, and highest correlation coefficient) and was used to define the condition of body disproportionality. The strength of associations with several outcomes was tested for both disproportionality and short stature (height  $\leq 25$ th percentile: 153.1 cm).

**Results:** In adjusted analysis for confounding factors (age, smoking, and education level), the strength of the associations between body disproportionality and the analyzed outcomes was greater than that observed when short stature was used. Respectively, the observed prevalence ratios (95% CI) were ( $P < 0.05$  for all comparisons): obesity: 2.61 (2.17–3.15) vs 1.09 (0.92–1.28); abdominal obesity: 2.11 (1.86–2.40) vs 1.42 (1.27–1.59); high blood pressure: 1.24 (1.02–1.50) vs 0.90 (0.75–1.08); hypercholesterolemia: 2.98 (1.47–6.05) vs 1.65 (0.91–2.99); and hypertriglyceridemia: 1.47 (1.07–2.03) vs 0.91 (0.69–1.21).

**Conclusion:** Body disproportionality is a more accurate indicator of UELIFE than short stature. While short stature may be genetically determined, a high HHI is due to metabolic adaptations to undernutrition in early life.

**Keywords:** anthropometric indices, metabolic risk factors, cardiovascular risk, obesity, dyslipidemia, epidemiological survey

## Introduction

Since David Barker and colleagues in the 1980s published their first work on the long-term consequences of undernutrition in early life, there has been increasing interest worldwide in studies on the concept now called Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). According to this concept, poor nutrition in utero or during early childhood is associated with an increased risk of chronic diseases later in life.<sup>1–4</sup>

The term undernutrition used in this study should be understood in a broader sense than merely a deficiency in energy and protein, given that in contexts of poverty and lack of access to adequate food, significant proportion of individuals are subjected to

Correspondence: Haroldo da Silva Ferreira  
Faculty of Nutrition, Federal University of Alagoas, Av Pilar, 550, Cruz das Almas, CEP: 57038-430, Maceió, Alagoas, Brazil  
Tel +55 8 298 853 8243  
Email haroldo.ufal@gmail.com

multiple deficiencies. Then, in addition to macronutrients, there is a deficit of several micronutrients essential to the adequate process of growth and development of individuals.<sup>5</sup>

In this context, we have conducted several studies based on the population of Alagoas, which is one of the poorest Brazilian states and is characterized by the worst social indicators in relation to other states, such as illiteracy rate, precarious infrastructure of basic sanitation services, and high disparity in socioeconomic conditions. Since 2000, Alagoas has been designated as the state with the worst Human Development Index.<sup>6</sup> In 1989, the prevalence of chronic undernutrition in pre-school children in Alagoas was more than seven times higher than that observed in the state of Santa Catarina (36.8% vs 4.9%),<sup>7</sup> one of the states of the southern region of the country, which presents greater social and economic development when compared to the northeast region.

There is evidence that during the pre-conceptual, fetal, and infant phases of life, exposure to environmental compounds or behaviors, placental insufficiency, maternal inadequate nutrition, and metabolic disturbances can promote improper “epigenetic programming”, leading to susceptibility to various disease states or lesions in the first generation and sometimes subsequent generations, ie, transgenerational effects.<sup>8,9</sup>

Perhaps this explains why the height of adults in Alagoas is below the median of the population of other Brazilian states with better economic conditions,<sup>10</sup> since the population of Alagoas was for decades undergoing a chronic process of undernutrition. For this reason, this population is especially suitable for studies on the long-term consequences of undernutrition in early life.

Having this aspect as support, we have used the short stature in adults as an indicator of undernutrition in early life. Comparing individuals of short stature with those of normal stature, we showed that the former were at higher risk for high blood pressure, obesity (but not with a high energy intake), insulin resistance, and alterations in lipid profile.<sup>11–16</sup> Other authors have been using this same strategy to clarify issues related to DOHaD.<sup>17,18</sup>

An important limitation of this approach is that not all adults of short stature suffered undernutrition during growth and development phases. Besides a good nutritional condition, the growth of the human body also depends on genetic factors and of the neuroendocrine system. Thus, the presence of many “false positives” (individuals of short stature of hereditary origin, mainly) would reduce the strength of the association between short stature and the investigated outcomes (eg, obesity, high blood pressure, dyslipidemia).<sup>11</sup>

As an alternative to short stature, other authors have used low birth weight as an indicator of nutritional deprivation in

early life.<sup>19–21</sup> However, this indicator covers only the prenatal phase. The period from birth to 2 years of life also constitutes a window of opportunity for the promotion of health. There are evidences that nutritional damages occurred in this phase can determine structural, metabolic and functional changes that predispose these individuals to chronic diseases in adulthood.<sup>22</sup> Furthermore, in cross-sectional studies with adult individuals, information on birth weight is not always easily available and is also subject to a greater risk of memory bias when obtained by interview.

In view of the above limitations presented in relation to the use of short stature or low birth weight to identify undernutrition in early life, the need for validation of alternative strategies with good discriminatory power is justified.

For this, we take into account the premise that in early life the organism in adaptive response to a nutritional insult minimizes damage to head growth rather than linear growth,<sup>23,24</sup> leading to a disproportionality of the body. Adaptive physiological mechanisms seem to explain the organism’s attempt to maintain better blood perfusion in favor of vital organs, as in the case of brain tissue.<sup>25–27</sup>

From this perspective, the construction of an anthropometric index that relates cephalic perimeter to stature is based on the assumption that individuals who underwent undernutrition in early life present a disproportion between head size and respective height, the former relatively preserved, while the latter would be reduced by virtue of the metabolic adjustments induced by nutritional damage.<sup>28</sup>

The objective of this work is to describe and propose a new anthropometric method to be used as an indicator of undernutrition in early life.

## Methods

The data analyzed were obtained from a cross-sectional survey that aimed to investigate the prevalence and factors associated with food insecurity among Alagoan families.<sup>29</sup> For this, we obtained a probabilistic sample representative of the population of women from Alagoas (in the northeast region of Brazil), one of 27 Brazilian states (including the Federal District). Brazil is a country of continental dimensions with ~200 million inhabitants, where over 80% live in urban areas. The 27 states of Brazil are grouped into five regions: north, northeast, midwest, southeast, and south. The last two regions are the richest and most developed, while the north and northeast regions are considerably poorer. The smallest administrative divisions in the country are municipalities, encompassing both urban and rural areas. Alagoas has 102 municipalities and an estimated population of 3,358,963 inhabitants.<sup>30</sup>

The variable of interest used to calculate the sample size was food insecurity, for which the study considered the prevalence of 34.7% that was found for Alagoas in the last survey conducted by the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE).<sup>31</sup> The study population was estimated to include 841,117 families. The margin of error assumed was 2.0%. The study also considered a sample formed from 120 conglomerates (census tracts, a geographic region defined by IBGE for census purposes consisting of ~300 families) and a value of 1.5 to correct for the effect of the complex design. For a 95% CI, it would be necessary to have 3,360 families in the study. To this amount, a total of 10% was added to cover possible sample losses (closed or empty houses and refusals), totaling a sample number of 3,696 families/households. Therefore, in the case of sample losses, there was no need for replacement (provided that the losses were less than 10%). The calculations were performed using the StatCalc tool from Epi-info, version 7.1.4. (CDC, Atlanta, GA, USA). Further details have been described elsewhere, including demographic and socioeconomic characteristics.<sup>29</sup>

The present study included women aged 20–49 years residing in the households investigated. If there were two or more women, only one of them, chosen at random, was evaluated. The final sample analyzed in this study consisted of 3,109 women (Figure 1).

## Data collection

The data collection, preceded by training and a pilot study, was conducted through household visits from April 2014 to March 2015. The field team was composed of a general

coordinator, a supervisor, two anthropometrists, and 12 interviewers. The coordinator was responsible for logistical and administrative matters, while the supervisor systematically ensured the quality of the data obtained. Following a sequence of questions contained in structured forms and standardized procedures, socioeconomic, demographic, environmental, anthropometric, biochemical, and health data were collected.

## Anthropometric data

The anthropometric data were collected under international standardized protocols.<sup>32</sup> Women who had visible anatomical changes that could interfere with the accuracy of the anthropometric measurement were excluded from the analysis. To measure height, a portable stadiometer (model 213; Seca GmbH & Co, Hamburg, Germany) equipped with a measuring tape with a sensitivity of 0.1 cm was used. Those assigned to the first quartile ( $\leq 153.1$  cm) were considered to be of short stature, a condition that is associated with a higher probability of having suffered undernutrition during one or more phases of growth and development,<sup>11,14,15</sup> women from the fourth quartile ( $> 161.0$  cm) were taken to be of normal stature and served as a reference for comparison of the variables of interest.

Weight was verified on a digital scale (model MS6121R; Charder Electronic Co, Taichung City, Taiwan) with a capacity of 250 kg and a precision of 100 g. The scale was calibrated daily against a standard weight. Obesity was identified by a body mass index (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.<sup>32</sup> Occipitofrontal circumference was measured with a narrow non-stretch tape placed in the horizontal plane encompassing the widest cir-

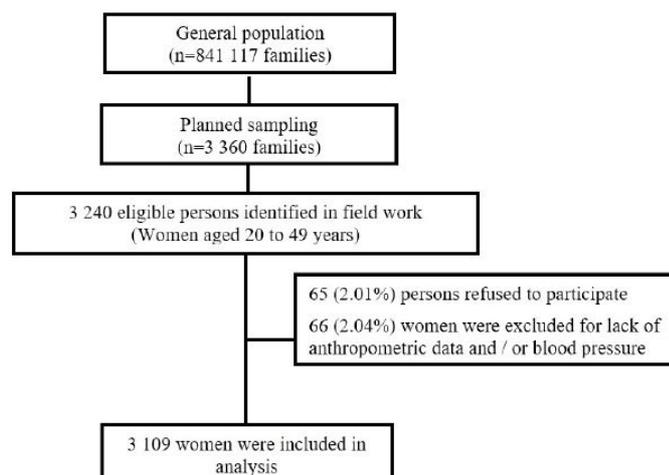


Figure 1 Flow diagram of the participant selection process.

cumference of the head. The tape measure was kept taut, and measurements were made to the nearest 0.1 cm.<sup>33</sup>

The waist circumference (WC) was measured at the midpoint between the last rib and the upper edge of the iliac crest, using an inextensible tape measure with a sensitivity of 0.1 cm and a capacity of 150 cm. Abdominal obesity was defined by waist-to-height ratio (WHtR) >0.54.<sup>34</sup>

Considering the values obtained for the perimeter of the head and for stature, the Head-to-Height Index (HHI) was created. This index seeks to reveal disproportions in the relationship between head size and respective height and, if associated with an appropriate cutoff point, may become a good indicator of nutritional disorders occurring at the beginning of life (pre- and/or postnatal life).

## Construction of the Head-to-Height Index (including the commands routine in Stata™)

1. Creation of a constant that makes the median perimeter of the head (cm) equal to the median height of the studied population (cm).

*gen constant\_hhi = height/head*

*sum constant\_hhi, d* Result: The median value was 2.898

2. Generation of the variable HHI:

*gen hhi = (head \* 2.898)/height*

3. Estimation of the best cutoff of the HHI as an indicator of undernutrition in early life:

In the estimation of the best cutoff values of the HHI, the following criteria were adopted: balance between sensitivity and specificity, the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve and the Spearman's correlation coefficient. Since obesity is an important risk factor for chronic non-communicable diseases in general, this condition was used as the dependent variable in the calculations for the definition of this cutoff point.

*centile hhi, centile(75)* Result: 1.028

The procedure was repeated to identify the values corresponding to the percentiles 80, 85, 90, and 95.

*gen head75 = hhi > 1.028 if hhi < .*

With this command, the variable "head75" was generated, with a cutoff value corresponding to the 75th percentile of the HHI distribution. Then, the procedure was repeated considering the other cutoff points, obtaining the variables "head80", "head85", "head90", and "head95".

*diagt obesity head75*

This procedure was used to test the accuracy of the indicator as a predictor of obesity. After this command, the Stata returns, among others, the following information: sensitivity, specificity, and the area under the ROC curve. Then, the command was repeated to find these parameters based on the other variables (head80, head85, head90, and head95).

*spearman obesity head75*

With this procedure, the Spearman's correlation coefficient between obesity and HHI >75th percentile was identified. The same was done for the other variables.

The results obtained are shown in Table 1. The value corresponding to the 75th percentile was the one that was most adequate for the proposed objectives, since it presented the best balance between sensitivity and specificity, the largest area under the ROC curve, and the highest correlation coefficient.

Given this definition, it was assumed that individuals above the 75th percentile of the HHI distribution had heads that were disproportionately large in relation to their respective height and are referred in this study as high HHI or disproportionate individuals. Therefore, HHI >75th percentile (fourth quartile) was compared with short stature to establish which of these two criteria would be the best indicator of undernutrition in early life. This comparison was based on the definition of the best ability of the indicator as a predictor of conditions such as obesity, high blood pressure, dyslipidemia, and high WC. There is ample documentation in the literature evidencing that individuals who suffered undernutrition in early life are more susceptible to presenting such conditions.<sup>11–17,35–37</sup>

## Blood pressure

The blood pressure check was carried out in duplicate, with the individual seated and after 15 minutes of rest, with a minimum interval of 5 minutes between checks. The digital devices used were an Omron brand product (model HEM-7113). In cases of a difference above 5 mmHg between the two measurements, a third check was carried out. In these cases, for average calculations, the most discrepant measurement was disregarded.<sup>34</sup>

Blood pressure was measured in a single moment, and the diagnosis of hypertension should be based on readings taken on several occasions.<sup>38</sup> For this reason, the analyzed outcome will be referred as high blood pressure and not as hypertension. As performed in this study, many other epidemiological surveys on blood pressure have used this same strategy.<sup>12,34,39,40</sup> High blood pressure was defined when the mean systolic blood pressure was  $\geq 140$  mmHg and/or mean

**Table 1** Accuracy of different cutoff points applied to HHI (Head-to-Height Index) in the prediction of obesity

Percentile	HHI value	Obesity (BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )			
		Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	ROC area (95% CI)	<i>r</i> (Spearman's correlation coefficient)
75	1.028	38.2 (35.0–41.5)	80.2 (78.5–81.9)	0.59 (0.57–0.61)	0.19
80	1.036	31.2 (28.2–34.4)	84.4 (82.9–85.9)	0.58 (0.56–0.60)	0.18
85	1.044	24.1 (21.3–27.1)	88.6 (87.2–89.9)	0.56 (0.55–0.58)	0.16
90	1.056	16.7 (14.3–19.3)	92.6 (91.5–93.7)	0.55 (0.53–0.56)	0.14
95	1.072	8.35 (6.6–10.4)	96.3 (95.5–97.1)	0.52 (0.51–0.53)	0.10

**Abbreviations:** ROC, receiver operating characteristic; BMI, body mass index.

diastolic blood pressure was  $\geq 90$  mmHg and/or when the participant stated the use of antihypertensive drugs.<sup>41</sup>

### Biochemical data

After 12–14 hours of fasting, capillary whole blood samples were collected and immediately assayed using Alere Cholestech LDX System® (Alere Inc, Waltham, MA, USA). This equipment was properly certified in regard to its accuracy and reproducibility.<sup>42</sup> The concentrations of serum triglycerides (TG) and low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-c) were determined. For the interpretation of the results, the cutoffs of the new Brazilian Guidelines of Dyslipidemias and Atherosclerosis Prevention (hypercholesterolemia: LDL-c  $\geq 160$  mg/dL; hypertriglyceridemia: TG  $\geq 150$  mg/dL) were used as references.<sup>43</sup>

These determinations were performed on a subgroup of women established by systematic sampling equivalent to a quarter of the total sample.

### Covariables

During the interview, information was obtained on variables that were admittedly associated with the occurrence of the dependent variables, which were properly controlled in the statistical analysis. The variables analyzed were as follows: age, smoking, and education level (assumed to be an indicator of socioeconomic level).

### Statistical analyses

All statistical analyses were performed with Stata/SE 12.1 (Stata Corp., College Station, TX, USA). The adherence of the data to the parametric assumptions was tested with the Kolmogorov–Smirnov test. Continuous variables were expressed as the mean  $\pm$  SD, and differences between groups were tested with Student's *t*-test (comparing two groups) or one-way ANOVA (comparing three or more groups). Categorical variables are expressed as percentages and

compared by chi-squared tests. Pearson's correlations were performed to explore the relationships between continuous variables.

The prevalence ratio (PR) and corresponding 95% CI were used to estimate the associations of each dependent variable (obesity, abdominal obesity, high blood pressure, hypercholesterolemia, and hypertriglyceridemia) with the independent variables (short stature or high HHI/disproportionate individuals), both in the crude and adjusted analyses by the covariates (age, smoking, and education level). The PR was estimated using Poisson regression with robust adjustment of variance.

The dependent variables were categorized and analyzed according to the interquartile ranges of the respective continuous variables. However, the results were presented only for comparisons among women below the 25th percentile (first quartile) with those above the 75th percentile (fourth quartile).

In all situations, two-tailed  $P < 0.05$  was accepted as statistical significance.

### Ethical aspects

This study is part of the II Health Diagnosis of Maternal and Child Population of Alagoas State, which was approved by the Ethics Committee on Human Research of the Federal University of Alagoas (case no 010102/0355). All surveyed women were informed about the study objectives, its risks and benefits, and expressed their agreement to participate by signing an informed consent form.

### Results

As shown in Table 2, there were significant correlations between systolic blood pressure, BMI, WHtR, LDLc, and TG, both with stature (cm) and with HHI. However, the correlations with high HHI were stronger in all situations.

Similarly, the data contained in Table 3 also indicate a greater strength of association between the dependent

**Table 2** Pearson's correlation coefficients between the dependent variables and the independent variables: stature (cm) or Head-to-Height Index

Continuous variables	Pearson's correlation	
	Stature (cm) <sup>a</sup>	HHI
Systolic blood pressure (mm Hg)	-0.10 <sup>b</sup>	0.12 <sup>b</sup>
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	-0.07 <sup>b</sup>	0.28 <sup>b</sup>
Waist-to-height ratio (WHtR)	-0.23 <sup>b</sup>	0.34 <sup>b</sup>
LDL-c	-0.08 <sup>b</sup>	0.09 <sup>b</sup>
Triglycerides (TG)	-0.09 <sup>b</sup>	0.13 <sup>b</sup>

**Notes:** <sup>a</sup>Stature  $\leq 153.1$  cm (25th percentile), HHI  $> 1.028$  (75th percentile); <sup>b</sup>significant correlation ( $P < 0.05$ ).

**Abbreviation:** HHI, Head-to-Height Index; LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol.

variables and high HHI when compared to short stature. Respectively, the following PRs were observed: obesity: 2.92 (2.42–3.52) vs 1.28 (1.09–1.50); abdominal obesity: 2.44 (2.14–2.77) vs 1.71 (1.52–1.92); high blood pressure: 1.64 (1.35–2.00) vs 1.29 (1.07–1.57); hypercholesterolemia: 3.50 (1.73–7.10) vs 1.87 (1.04–3.34); and hypertriglyceridemia: 1.66 (1.20–2.28) vs 1.02 (0.77–1.35). As seen from the 95% CIs, all associations were statistically significant, except for the prevalence of hypertriglyceridemia among women of short stature.

When the PR was adjusted for confounding factors, all associations analyzed in relation to women with high HHI

**Table 3** Mean ( $\pm$  SD), prevalence, unadjusted and adjusted prevalence ratio (PR) of anthropometric, biochemical, and health variables, according to two indicators of undernutrition in early life: head disproportion<sup>a</sup> and short stature<sup>b</sup>

Condition	Obesity (body mass index, BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )			
	BMI, kg/m <sup>2</sup> (mean $\pm$ SD)	Prevalence (%)	PR (95% CI)	Adjusted PR (95% CI)
Normal head proportion	25.1 $\pm$ 5.03	14.76		
Head disproportion	29.4 $\pm$ 5.83*	43.04*	2.92 (2.42–3.52)*	2.61 (2.17–3.15)*
Normal stature	26.8 $\pm$ 5.45	24.58		
Short stature	27.8 $\pm$ 5.59*	31.35*	1.28 (1.09–1.50)*	1.09 (0.92–1.28) <sup>ns</sup>
Condition	Abdominal obesity (waist-to-height ratio, WHtR $> 0.54$ )			
	WHtR (Mean $\pm$ SD)	Prevalence (%)	PR (95% CI)	Adjusted PR (95% CI)
Normal head proportion	0.50 $\pm$ 0.07	26.5		
Head disproportion	0.58 $\pm$ 0.08*	64.5*	2.44 (2.14–2.77)*	2.11 (1.86–2.40)*
Normal stature	0.51 $\pm$ 0.08	33.7		
Short stature	0.56 $\pm$ 0.08*	57.7*	1.71 (1.52–1.92)*	1.42 (1.27–1.59)*
Condition	High blood pressure (systolic blood pressure $\geq 140$ mmHg and/or diastolic blood pressure $\geq 90$ mmHg and/or on antihypertensive medication)			
	Systolic blood pressure (mean $\pm$ SD)	Prevalence (%)	PR (95% CI)	Adjusted PR (95% CI)
Normal head proportion	118.3 $\pm$ 14.6	15.9		
Head disproportion	124.2 $\pm$ 19.0*	26.2	1.64 (1.35–2.00)*	1.24 (1.02–1.50)*
Normal stature	119.5 $\pm$ 15.2	18.6		
Short stature	123.2 $\pm$ 19.8*	24.1	1.29 (1.07–1.57)*	0.90 (0.75–1.08) <sup>ns</sup>
Condition	Hypercholesterolemia (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-c $\geq 160$ mg/dL)			
	LDL-c (mean $\pm$ SD)	Prevalence (%)	PR (95% CI)	Adjusted PR (95% CI)
Normal head proportion	117.8 $\pm$ 26.8	5.1		
Head disproportion	127.8 $\pm$ 34.5*	17.7	3.50 (1.73–7.10)*	2.98 (1.47–6.05)*
Normal stature	122.4 $\pm$ 27.0	8.4		
Short stature	128.3 $\pm$ 34.8 <sup>ns</sup>	15.7	1.87 (1.04–3.34)*	1.65 (0.91–2.99) <sup>ns</sup>
Condition	Hypertriglyceridemia (triglycerides, TG $\geq 150$ mg/dL)			
	TG (mean $\pm$ SD)	Prevalence (%)	PR (95% CI)	Adjusted PR (95% CI)
Normal head proportion	116.1 $\pm$ 65.2	21.9	–	–
Head disproportion	147.6 $\pm$ 87.5*	36.3*	1.66 (1.20–2.28)*	1.47 (1.07–2.03)*
Normal stature	130.8 $\pm$ 81.3	32.5	–	–
Short stature	144.2 $\pm$ 84.7 <sup>ns</sup>	33.2 <sup>ns</sup>	1.02 (0.77–1.35) <sup>ns</sup>	0.91 (0.69–1.21) <sup>ns</sup>

**Notes:** \*Significantly different ( $P < 0.05$ ) from the respective comparison group (normal head proportion or normal stature), according to Bonferroni's test. <sup>a</sup>Head disproportion was defined by Head-to-Height Index (HHI)  $> 75$ th percentile; normal head proportion was defined by HHI  $\leq 25$ th percentile. <sup>b</sup>Short stature was defined by height 25th percentile; normal stature was defined by height  $> 75$ th percentile.

**Abbreviation:** ns, not significant.

remained statistically significant. On the other hand, for women of short stature, the statistical significance was lost for all outcomes, except for abdominal obesity. Comparing high HHI with short stature, the PRs (and 95% CI) obtained for the outcomes analyzed were, respectively: obesity: 2.61 (2.17–3.15) vs 1.09 (0.92–1.28); abdominal obesity: 2.11 (1.86–2.40) vs 1.42 (1.27–1.59); high blood pressure: 1.24 (1.02–1.50) vs 0.90 (0.75–1.08); hypercholesterolemia: 2.98 (1.47–6.05) vs 1.65 (0.91–2.99); and hypertriglyceridemia: 1.47 (1.07–2.03) vs 0.91 (0.69–1.21).

## Discussion

Obesity, abdominal obesity, high blood pressure, and dyslipidemias constitute important risk factors for cardiovascular diseases, which are the leading causes of mortality worldwide.<sup>34</sup> All of these conditions are recognized as more prevalent in individuals who suffered undernutrition in early life.<sup>11–16,21</sup> The present study reiterates the pertinence of this statement, however, using the model of body disproportionality, which considers that under adverse nutritional conditions in the early stages of growth and development, brain growth is less affected than body growth.<sup>23–27,44</sup>

Barker et al<sup>25</sup> reported that studies of fetal blood flow in animals have shown that in response to hypoxia there is a redistribution of fetal cardiac output, which favors the perfusion of the brain. Results obtained in their studies<sup>25</sup> demonstrated that greater placental weight at any birth weight was associated with lower length to head perimeter ratio. They argued that such disproportionate growth is consistent with diversion of blood away from the trunk in favor of the brain. This would be one of the plausible mechanisms to explain how the organism, under nutritional stress, would spare the cerebral growth in detriment of the corporal growth.

Therefore, there is consistency in the proposition that a disproportion between head size and respective height is an indicator of undernutrition in early life and that such disproportionate individuals would be more susceptible to chronic diseases in adulthood. However, it is not the purpose of this publication to discuss the mechanisms that lead to this greater susceptibility. Such discussion is available in several other papers.<sup>4,45–47</sup>

In cross-sectional epidemiological studies involving adult population, undernutrition in early life has been identified on the basis of retrospective data on low birth weight. When information is obtained by interview, the birth weight is not always available or reliable. Then, current short stature has been used as an indicator of malnutrition in early life, because statural deficit, at population level, is an indicator of chronic

malnutrition in the growth phase.<sup>3,4,15,47</sup> The data now presented show that, although pertinent, some classification errors occur when using this approach. We believe that the main reasons for this would be the short stature not related to malnutrition, like that of hereditary origin. Then, individuals who did not suffer malnutrition early in life are classified as such, and thus are incorrectly considered to be at greater risk for chronic diseases. In studies where this condition occurs, this fact weakens the associations or even shows no association with the outcomes analyzed. This may explain the fact that, in the adjusted analysis conducted in this study, the associations between short stature and obesity, high blood pressure, hypercholesterolemia, and hypertriglyceridemia lost statistical significance.

In contrast, all of these associations were maintained when the low stature indicator was replaced by high HHI, evidencing the greater accuracy of this last parameter as indicator of undernutrition in early life.

The data used in the present analysis were obtained from a sample composed exclusively of women, which makes extrapolations for male counterparts problematic. However, all assumptions considered in the design of the now proposed indicator (brain-sparing effect against malnutrition during growth phases, greater susceptibility to chronic diseases presented by individuals who suffered malnutrition in early life) are also true for men, as evidenced in the literature.<sup>48,49</sup>

From conception to the first 2 years of life, the head is the part of the body that grows fastest, reaching more than 80% of the final size reached in adulthood.<sup>50,51</sup> Nevertheless, head circumference is the anthropometric measure least affected by nutritional insults in early life when compared to weight and height, independent of ethnic and geographical differences.<sup>52</sup>

In this study, women whose height was  $\leq 153.1$  cm were considered to be of short stature. This cutoff corresponds to the  $-1.54$  z-score of the distribution of height-for-age for women at 19 years of age, according to anthropometric reference data from the World Health Organization. On the other hand, the height corresponding to the 75th percentile (161.0 cm) cutoff point, applied to the investigated sample to designate women of normal height, corresponds to a  $-0.33$  z-score (percentile 6.2) of the WHO reference distribution. In this reference, the height corresponding to the median is 163.2 cm, while 167.6 cm corresponds to the 75th percentile. These data reveal a significant left shift in the distribution of height of the studied women, probably as a consequence of the cumulative effect of malnutrition incidence on these women and their ancestors. As already mentioned, in 1989, the prevalence of chronic undernutrition in pre-school children in Alagoas was higher than that observed in other Bra-

zilian states of better socioeconomic conditions.<sup>7</sup> Therefore, the height of adults in Alagoas is below the median of the Brazilian population.<sup>10</sup> Populations with such characteristics, that is, with a history of chronic malnutrition, are more suitable for studies on the effects of malnutrition in early life.

In this case, the data now presented suggest that high HHI has more validity as the intended indicator than short stature. While short stature may be merely due to genetic determination, body disproportionality is due to metabolic adaptations to malnutrition.<sup>28</sup>

Therefore, it is proposed that, instead of short stature, the HHI Index >75th percentile be used as an indicator of undernutrition in early life. This recommendation is relevant for population-based studies involving adult individuals for whom reliable information about birth weight and/or nutritional status in the perinatal period is not available.

Its application may be useful in studies that aim to understand the impact of metabolic programming, that is, the long-term effects resulting from malnutrition in early life, as well as for the planning of interventions, especially those performed during the so-called window of opportunities. In addition, HHI could be used as a screening method, especially for those individuals who have not yet developed obesity, allowing a timely intervention to minimize excess mortality from cardiovascular diseases.

There is strong evidence that the first 1,000 days of life characterize a window of opportunities for interventions for the promotion of infant nutrition and health, constituting a way of effectively breaking the intergenerational cycle of chronic malnutrition, fetal programming, and its consequences related to metabolic disorders in adult life, especially in the context of less developed countries.<sup>53,54</sup>

## Acknowledgments

This work is part of the II Diagnosis of Maternal and Child Health of the Population of Alagoas State, carried out with funds from Brazilian National Council for Scientific and Technological Development – CNPq (grant number 474381/2011-0), and Foundation of Research Support of Alagoas State – FAPEAL (grant number 20110818-006-0018-0017). HSF is a research fellow of the CNPq (grant number 302732/2015-2).

## Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

## References

1. Suzuki K. The developing world of DOHaD. *J Dev Orig Health Dis*. 2018;9(3):266–269.
2. Uauy R, Kain J, Corvalan C. How can the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) hypothesis contribute to improving health in developing countries? *Am J Clin Nutr*. 2011;94(Suppl 6):1759S–1764S.
3. Wadhwa PD, Buss C, Entringer S, Swanson JM. Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. *Semin Reprod Med*. 2009;27(5):358–368.
4. Hoffman DJ. Growth retardation and metabolic programming: implications and consequences for adult health and disease risk. *J Pediatr*. 2014;90(4):325–328.
5. Golden MH. The nature of nutritional deficiency in relation to growth failure and poverty. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1991;374:95–110.
6. PNUD (Programa das Nações Unidas Para o Desenvolvimento). *Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil* [Atlas of Human Development in Brazil]. Brasília: PNUD; 2013. Portuguese. Available from: <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/>. Accessed May 11, 2018.
7. Monteiro CA. Dimensão da Pobreza da fome e da desnutrição no Brasil [Dimension of Poverty, Hunger and Malnutrition in Brazil]. *Estudos Avançados*. 1995;9:195–207. Portuguese.
8. Langley-Evans SC. Nutrition in early life and the programming of adult disease: a review. *J Hum Nutr Diet*. 2015;28(Suppl 1):1–14.
9. Harding JE. The nutritional basis of the fetal origins of adult disease. *Int J Epidemiol*. 2001;30(1):15–23.
10. Ferreira HDS, Silva WO, Santos EAD, Bezerra MKDA, da Silva BCV, Horta BL. Body composition and hypertension: a comparative study involving women from maroon communities and from the general population of Alagoas State, Brazil. *Rev Nutr*. 2013;26(5):539–549.
11. Ferreira HS, Florêncio TT, Fragoso MC, Melo FP, Silva TG. Hipertensão, obesidade abdominal e baixa estatura: aspectos da transição nutricional em uma população favelada [Hypertension, abdominal obesity and short stature: aspects of nutritional transition within a shantytown in the city of Maceió, Northeastern Brazil]. *Revista de Nutrição*. 2005;18:209–218. Portuguese.
12. Florêncio TT, Ferreira HS, Cavalcante JC, Sawaya AL, Stature S. Short stature, obesity and arterial hypertension in a very low income population in North-eastern Brazil. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004;14(1):26–33.
13. Florêncio TT, Ferreira HS, Cavalcante JC, Luciano SM, Sawaya AL. Food consumed does not account for the higher prevalence of obesity among stunted adults in a very-low-income population in the Northeast of Brazil (Maceió, Alagoas). *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(11):1437–1446.
14. Florêncio TT, Ferreira HS, Cavalcante JC, Stux GR, Sawaya AL, Stature S. Short stature, abdominal obesity, insulin resistance and alterations in lipid profile in very low-income women living in Maceió, north-eastern Brazil. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(2):346–348.
15. Ferreira HS, Moura FA, Cabral CR, Florêncio TM, Vieira RC, de Assunção ML. Short stature of mothers from an area endemic for undernutrition is associated with obesity, hypertension and stunted children: a population-based study in the semi-arid region of Alagoas, Northeast Brazil. *Br J Nutr*. 2009;101(8):1239–1245.
16. Ferreira HDS, Luna AA, Florêncio T, Assunção ML, Horta BL. Short stature is associated with overweight but not with high energy intake in low-income Quilombola women. *Food Nutr Bull*. 2017;38(2):216–225.
17. Paajanen TA, Oksala NK, Kuukasjärvi P, Karhunen PJ. Short stature is associated with coronary heart disease: a systematic review of the literature and a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31(14):1802–1809.
18. Sichieri R, dos Santos Barbosa F, Moura EC. Relationship between short stature and obesity in Brazil: a multilevel analysis. *Br J Nutr*. 2010;103(10):1534–1538.
19. Alexander BT, Henry Dasinger J, Intapad S. Effect of low birth weight on women's health. *Clin Ther*. 2014;36(12):1913–1923.
20. Yuan ZP, Yang M, Liang L, et al. Possible role of birth weight on general and central obesity in Chinese children and adolescents: a cross-sectional study. *Ann Epidemiol*. 2015;25(10):748–752.
21. Spracklen CN, Ryckman KK, Robinson JG, et al. Low birth weight and risk of later-life physical disability in women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(4):543–547.

**3.2 ARTIGO 2: Xavier Júnior, A. F. S.; Assunção, M. L.; Santos, T. R.; Cavalcante, A. L.; UCHÔA, T. C. S. C.; Lira Neto, A. B.; Ferreira, H. da S. Desproporção Cabeça-para-Estatura em mulheres: uma situação de vulnerabilidade para obesidade e síndrome metabólica. Revista Qualis A2 ou superior.**

---

---

DESproporção Cabeça-para-estatura: Uma Situação de  
Vulnerabilidade para Obesidade e Síndrome Metabólica

**Universidade Federal de Alagoas**

Campus A.C. Simões, BR 104 Norte, Tabuleiro do Martins,  
57072-970, Maceió, AL, Brasil

**ANTÔNIO FERNANDO SILVA XAVIER JÚNIOR**

Aluno do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS/Doutorado) do Centro  
de Ciências Biológicas e da Saúde (ICBS) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL)

[antoniofernando\\_jr@yahoo.com.br](mailto:antoniofernando_jr@yahoo.com.br)

**MÔNICA LOPES DE ASSUNÇÃO**

Professora Adjunta da Faculdade de Nutrição (FANUT) da Universidade Federal de Alagoas  
(UFAL).

Professora Permanente do Programa de Pós-Graduação em Nutrição  
(Mestrado)/FANUT/UFAL

**TAMARA RODRIGUES DOS SANTOS**

Aluna do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Doutorado) do Centro de  
Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Alagoas

[trodriquestnutri@gmail.com](mailto:trodriquestnutri@gmail.com)

**ANDRESSA LIMA CAVALCANTE**

Aluna do Programa de Pós-Graduação em Nutrição (Mestrado) da Faculdade de Nutrição da  
Universidade Federal de Alagoas

[andressal.cavalcante@hotmail.com](mailto:andressal.cavalcante@hotmail.com)

**TAINÁ CARDOSO DA SILVA CAMINHA UCHÔA**

Aluna do Curso de graduação em Medicina Faculdade de Medicina (FAMED) da  
Universidade Federal de Alagoas (UFAL)

[tainacaminha@gmail.com](mailto:tainacaminha@gmail.com)

**ABEL BARBOSA LIRA NETO**

Aluna do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS/Doutorado) da Saúde  
(ICBS) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL)

[abel.neto@arapiraca.ufal.br](mailto:abel.neto@arapiraca.ufal.br)

**HAROLDO DA SILVA FERREIRA**

Professor Titular da Faculdade de Nutrição (FANUT) da Universidade Federal de Alagoas  
(UFAL).

Professor Permanente do Programa de Pós-Graduação em Nutrição  
(Mestrado)/FANUT/UFAL e do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
(Mestrado e Doutorado) do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde/UFAL

[haroldo.ufal@gmail.com](mailto:haroldo.ufal@gmail.com)

### Abstract

**Introduction:** Undernutrition in early life (Uelife) is a condition associated with great occurrence of chronic diseases in adulthood. In adults, this condition has been identified based on stature deficit. However, a recent study has shown that body disproportionality would be a more accurate predictor for this definition. Thus, the Head-to-Height Index (HHI) was proposed. This study aimed to identify the prevalence and factors associated with the occurrence of elevated HHI and its association with metabolic outcomes in women from a Brazilian Northeastern state.

**Methods:** It was a cross-sectional study, with a sample of women aged 20 to 49 from Alagoas. The high disproportion of head-to-stature was defined by the  $HHI > 1.028$ . Anthropometric measures (cephalic perimeter, height, body mass and waist circumference), socioeconomic variables (home status, age groups, economic class, schooling, race / color, age of menarche, parity, use of public health service), lifestyle (smoking, alcohol consumption, physical activity, consumption of red meat with fat and excess salt), and biochemical variables (glycemia, HDL and triglycerides) in a quarter of the sample. The crude and adjusted analyzes were performed using the Poisson regression with robust variance adjustment. The associated factors were defined according to hierarchical analysis.

**Results:** A total of 3,109 women were analyzed, of which 56.3% belonged to the lower economic classes (D and E). After adjusted analysis, the variables independently associated with body disproportion were: economic classes C (RP = 1.33, 95% CI 1.02-1.76) and D + E (RP = 1.56, 95% CI: 1.20 -2.03); age ranges from 30 to 39 (RP = 1.35, 95% CI: 1.14-1.60), from 40-49 (RP = 1.73, 95% CI 1.47-2.04); and age of menarche less than 12 years (RP = 1.23, 95% CI 1.07-1.41). In addition, all outcomes were associated with the occurrence of body disproportion: obesity (PR = 1.73, CI-95%: 1.55-1.94), increase in body adiposity (PR = 1.35, 95% CI: 1.26-1.46), abdominal obesity (PR = 1.16, 95% CI: 1.09-1.22) and metabolic syndrome (PR = 1.19, 95% CI 1.03-1.40).

**Conclusion:** The high HHI was associated with the highest age group, lower economic class, menarche age less than 12 years, obesity, waist circumference > 80 cm and metabolic syndrome. These results show that high ICE can be considered a marker of metabolic adaptations imposed by malnutrition experienced in early life.

**Key words:** anthropometric indices, metabolic risk factors, cardiovascular risk, obesity, dyslipidemia, epidemiological research.

## Resumo

**Introdução:** A desnutrição no início da vida (DESIVida) é uma condição associada à maior ocorrência de doenças crônicas na idade adulta. Em adultos, essa condição tem sido identificada com base no déficit estatural. Contudo, estudo recente evidenciou que a maior desproporção da cabeça em relação à respectiva estatura seria um preditor mais acurado para essa definição. Assim, foi proposto o Índice Perímetro Cefálico-para-Estatura (IPCE). O objetivo deste trabalho foi identificar a prevalência e os fatores associados a ocorrência de IPCE elevado e sua associação com desfechos metabólicos, em mulheres de um estado do nordeste brasileiro.

**Métodos:** Foi um estudo transversal, com uma amostra de mulheres de 20 a 49 anos de Alagoas. A elevada desproporção do perímetro cefálico-para-estatura foi definida pelo IPCE >1,028. Foram obtidas medidas antropométricas (perímetro cefálico, estatura, massa corporal e circunferência da cintura), variáveis socioeconômicas (situação do domicílio, faixa etária, classe econômica, escolaridade, raça/cor, idade da menarca, paridade, uso de serviço público de saúde), de estilo de vida (tabagismo, etilismo, atividade física, consumo de carne vermelha com gordura e sal em excesso) e, em um quarto da amostra, variáveis bioquímicas (glicemia, HDL e triglicerídeos). Foram realizadas análises brutas e ajustadas por meio da regressão de Poisson com ajuste robusto da variância, obtendo-se a razão de prevalência (RP) e respectivos IC95%. Os fatores associados foram definidos em análise hierárquica.

**Resultados:** Foram analisadas 3.109 mulheres, das quais 56,3% pertenciam às classes de mais baixo nível econômico (D e E). A prevalência de IPCE elevado foi de 25%, condição que esteve independentemente associada às seguintes variáveis: classes econômicas C (RP=1,33; IC95%:1,02-1,76) e D+E (RP=1,56; IC95%:1,20-2,03), faixas etárias de 30 a 39 (RP=1,35; IC95%:1,14-1,60) e de 40 a 49 anos (RP=1,73; IC95%:1,47-2,04), e idade da menarca menor que 12 anos (RP=1,23; IC95%: 1,07– 1,41). Todos os indicadores de maior adiposidade corporal se associaram ao elevado ICE: obesidade (PR = 1,73; IC95%: 1,55-1,94), % de gordura corporal  $\geq$  33 (PR = 1,35; IC95%: 1,26-1,46), circunferência da cintura >80 cm (RP=1,16; IC95%: 1,09-1,22) e síndrome metabólica (RP=1,19; IC95%:1,03-1,40).

**Conclusão:** O elevado IPCE esteve associado à maior faixa etária, menor classe econômica, idade de menarca menor que 12 anos, obesidade, circunferência da cintura >80 cm e síndrome metabólica. Esses resultados evidenciam que o elevado IPCE pode ser considerado um marcador de adaptações metabólicas impostas pela desnutrição sofrida no início da vida.

**Palavras chaves:** índices antropométricos, fatores de risco metabólicos, risco cardiovascular, obesidade, dislipidemia, pesquisa epidemiológica.

## **Introdução**

O aumento da prevalência de obesidade vem ocorrendo em diversos países, evidenciando o aspecto pandêmico do problema (1, 2). Trata-se de uma morbidade complexa, de origem multifatorial (3), e considerada um importante fator de risco para as doenças crônicas não transmissíveis, principal causa de mortalidade no mundo (4-6).

Em contextos de vulnerabilidade social, a maior susceptibilidade à obesidade pode ser um reflexo da interação entre predisposição genética e fatores ambientais (7, 8). Dentre estes, o insulto nutricional sofrido no início da vida (período fetal e pós-natal imediato) é considerado um importante fator de risco para a obesidade e suas complicações, via programação metabólica (9, 10).

A baixa estatura em adultos tem sido reconhecida como um indicador de desnutrição no início da vida (DESIVida) (11, 12), pois, em contextos de maior vulnerabilidade social e em nível populacional, se associa a longos períodos de privação de acesso ao atendimento às necessidades nutricionais que garantam adequado crescimento do indivíduo, conforme seu potencial genético (13-15). Todavia, sua utilização como indicador de desnutrição no início da vida apresenta como limitação o fato de que não se pode afirmar que todo indivíduo de baixa estatura passou por processo adaptativo à fome crônica (16-18).

O uso de razões ou proporções corporais, como as que expressam o gradiente de crescimento céfalocaudal em diferentes ciclos da vida, por sua vez, é mais indicado, pois tem um maior poder discriminatório na associação com a obesidade na fase adulta da vida (19, 20). Nesse sentido, o Índice Perímetro Cefálico-para-Estatura (IPCE), que identifica desproporção entre o crescimento do perímetro cefálico e a estatura, utilizando para isto um ponto de corte para valores maiores que o percentil 75, foi proposto como proxy para desnutrição no início da vida, principalmente em estudos transversais envolvendo adultos, nos quais, informações sobre peso ao nascer ou estado nutricional referente ao período perinatal não estão disponíveis (21).

No Brasil, a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica preconiza, em suas Diretrizes, a adoção de condutas preventivas para as quais é indispensável a identificação de pessoas em situação de maior susceptibilidade à obesidade, de forma a garantir uma intervenção oportuna (22).

A partir da década de 1990, o Brasil vem experimentando um processo de transição nutricional no qual os resultados mais evidentes têm sido uma drástica redução da prevalência de desnutrição em crianças e um paralelo crescimento nos números relativos à obesidade. Todavia, enquanto a desnutrição perde relevância como problema de saúde pública, suas

consequências de longo prazo ainda causam preocupação por contribuir para que suas vítimas, na idade adulta, sejam mais susceptíveis à obesidade (23, 24). Tal aspecto é especialmente importante para as populações mais acometidas pela desnutrição no início da vida, tal como aquelas residentes nos estados do nordeste brasileiro (25, 26). Diversos estudos realizados no estado de Alagoas, um dos mais pobres do país, têm divulgado os resultados dos efeitos cumulativos da adaptação à fome crônica nas fases de crescimento e desenvolvimento, inclusive, a maior suscetibilidade à obesidade e suas comorbidades (12, 27-30). Todavia, esses trabalhos utilizaram a baixa estatura como indicador de desnutrição no início de vida. Considerando a recente proposição de um indicador mais robusto, faz-se necessária a identificação de fatores associados à desproporção corporal (elevado IPCE) para que medidas preventivas possam ser implementadas. Esse indicador tem por base o fato de que, durante períodos de privação alimentar, o metabolismo privilegia a preservação do crescimento de órgãos nobres em detrimento do crescimento somático. Daí tais indivíduos possuem perímetros cefálicos desproporcionalmente grandes em relação à sua respectiva estatura (21).

O objetivo deste trabalho foi identificar a prevalência e os fatores de risco para IPCE elevado e sua associação com desfechos metabólicos, em mulheres de um estado do nordeste brasileiro.

## **Métodos**

### **Delineamento do estudo**

Os dados foram obtidos por meio de um estudo transversal, com amostra probabilística representativa das mulheres de 20 a 49 anos, integrante de um projeto maior denominado “II Diagnóstico de Saúde da População Materno-Infantil do Estado de Alagoas”.

Alagoas é um estado do nordeste brasileiro que possui uma extensão de 27.818,5 km<sup>2</sup> e uma população estimada em 3.037.103 milhões de habitantes, distribuídos em 102 municípios (31). Trata-se de um dos mais pobres estados brasileiros, caracterizado por apresentar, em relação aos demais, os piores indicadores sociais do país (32).

Para o cálculo do tamanho amostral, considerou-se a obesidade como variável de interesse, cuja prevalência para mulheres brasileiras foi estimada em 18,6% (33). Os demais parâmetros utilizados foram: universo populacional estimado em 718.493 mulheres de 20 a 49 anos (31), erro amostral de 2,0% e 2,0 para correção do efeito do delineamento complexo. Para um intervalo de confiança de 95%, seriam necessárias 2.902 mulheres. Para cobrir eventuais perdas amostrais, a esse número acrescentou-se mais 10%. Assim, a amostra

planejada foi de 3.192 mulheres. Os cálculos foram realizados no módulo StatCalc do *software* Epi-info, versão 7.1.4.

Adotou-se um processo de amostragem em múltiplos estágios com quatro etapas. Na primeira, realizou-se uma amostragem sistemática com probabilidade proporcional ao número de habitantes, na qual foram sorteados 30 municípios. A capital Maceió, por agregar cerca de 1/3 da população do estado, foi sorteada 10 vezes e Arapiraca, segundo maior município do estado, foi sorteada duas vezes. Num segundo momento, foram selecionados quatro setores censitários dentro de cada município, respeitando a proporção entre setores urbanos e rurais, com exceção da capital e do município de Arapiraca, que contribuíram, respectivamente, com 40 e com oito setores. Na terceira etapa, foi sorteado um quarteirão dentro de cada setor censitário e, por fim, um ponto inicial dentro de cada quarteirão, a partir do qual foram visitados 27 domicílios consecutivos. Com esse procedimento seria possível alcançar 3.240 domicílios (30 municípios x 4 setores censitários x 27 domicílios).

Foram elegíveis para o estudo as mulheres na faixa etária de 20 a 49 anos, a fim de serem excluídas adolescentes ou mulheres em menopausa. Em cada domicílio, apenas uma moradora deveria ser investigada. Quando havia mais de uma mulher que atendessem aos critérios de inclusão, a escolha era feita mediante sorteio. Estar gestante ou no puerpério constituíram critérios de exclusão.

### **Coleta de dados**

Os dados foram coletados através de visitas domiciliares no período de janeiro a setembro de 2014, utilizando-se formulários estruturados e equipamentos regularmente calibrados, todos previamente testados em estudo-piloto. A equipe de campo foi composta por um coordenador geral, um supervisor, dois antropometristas e dez entrevistadores, todos treinados para execução de suas respectivas atividades. A padronização dos antropometristas e entrevistadores ocorreu durante o estudo piloto. O controle de qualidade dos dados foi realizado sistematicamente durante o trabalho de campo por meio da observação direta, realizada pelo supervisor de campo, e coleta em duplicata aleatória feita pelo coordenador da equipe (um domicílio a cada 20 realizados pela equipe).

Em relação aos dados socioeconômicos, demográficos e de estilos de vida, foram obtidas as seguintes variáveis: situação do município (urbano ou rural), faixa etária (20-29; 30-39 e 40-49 anos), classe econômica de acordo com a Associação Brasileira de Empresas e Pesquisas (ABEP, 2013), agrupadas em três categorias: A/B (mais ricos), C e D/E (mais pobres), trabalho remunerado (sim ou não), escolaridade ( $<8$  ou  $\geq 8$  anos de estudo), raça/cor

autodeclarada (branca, preta, parda e amarela/indígena), paridade (nenhum, um a dois, três ou mais filhos), idade da menarca ( $<12$  ou  $\geq 12$  anos) e usuária de serviço público de saúde (sim ou não), tabagismo (sim ou não), etilismo (sim ou não), consumo de carne vermelha com gordura (sim ou não), consumo de sal de mesa (sim ou não), prática de atividade física moderada diária por pelo menos 10 minutos (sim ou não) e tempo diário de televisão ( $\geq 2$  horas ou  $<2$  horas).

Os dados antropométricos foram coletados respeitando-se protocolos internacionais (34). Para medida da massa corporal foi utilizada balança digital portátil (modelo MS6121R, Charder Electronic Co<sup>®</sup>, Taichung City, Taiwan) com capacidade para 250 kg e precisão de 100g. A estatura foi verificada em estadiômetro (modelo 213, Seca GmbH & Co<sup>®</sup>, Hamburgo, Alemanha) dotado de fita métrica inextensível, com sensibilidade para 0,1 cm e amplitude de 205 cm.

Para classificação do estado nutricional, utilizou-se o Índice de Massa Corporal (IMC), estabelecendo-se as seguintes categorias: sobrepeso ( $IMC \geq 25$  a  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) e obesidade ( $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) (34).

As medidas de circunferência da cintura (CC) e perímetro cefálico (PC) foram aferidas utilizando-se fita métrica inextensível com sensibilidade de 0,1cm e capacidade de 150 cm. A CC foi medida no ponto médio entre a última costela e a borda superior da crista ilíaca. A obesidade abdominal foi definida com base na  $CC > 80$  cm (35).

A mensuração do perímetro cefálico (PC) foi realizada considerando o perímetro fronto-occipital, para aferição da máxima circunferência da cabeça, com a fita métrica passando acima (porém não incluindo) da saliência supra-orbital e passando pela máxima proeminência occipital. Uma firme pressão foi aplicada na fita para compensar o volume do cabelo (36).

A baixa estatura foi assumida quando a mulher tinha menos de 1,51 m, equivalente a -2 escores z da curva de estatura-para-idade da referência antropométrica da Organização Mundial de Saúde (37). A baixa estatura tem sido utilizada como um indicador de desnutrição crônica no início da vida (38).

O percentual de gordura corporal (%GC) foi estimado por meio de bioimpedância elétrica (BIA), utilizando aparelhos portáteis (Omron, modelo HBF-306), assumindo-se o ponto de corte  $\geq 33\%$  para definir o excesso de gordura corporal (39).

Para realização dos exames bioquímicos, a voluntária foi orientada a cumprir um jejum de 12 horas, não consumir bebidas alcoólicas e não realizar esforço físico antes da realização da coleta de sangue. A avaliação era agendada para o dia seguinte ao da entrevista,

sempre no período da manhã, em um local previamente estabelecido nas proximidades do domicílio. A obtenção do sangue para dosagem do perfil lipídico e da glicemia foi realizada por meio de punção de polpa digital com lancetadores descartáveis para obtenção de 35 µL de sangue. A análise bioquímica foi procedida em aparelhos Cholestech LDX System (Alere®) e seus cassetes de análise. Esses exames, em virtude de dificuldades logísticas, foram realizados em uma subamostra equivalente a um quarto da amostra total.

Para o diagnóstico de síndrome metabólica (SM), foi utilizada os critérios estabelecidos pelo consenso de harmonização, proposto por Albert (40), que define SM como a presença de, no mínimo, três dos cinco fatores de risco: 1. circunferência da cintura  $\geq 80$  cm; 2. triglicerídeos  $\geq 150$  mg/dL ou tratamento medicamentoso para hipertrigliceridemia; 3. HDL-colesterol  $< 50$  mg/dL ou tratamento medicamentoso para essa condição; 4. pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 130$  e/ou pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 85$  mmHg ou tratamento medicamentoso para hipertensão; 5. glicemia de jejum  $\geq 100$  mg/dL ou tratamento medicamentoso para diabetes.

A aferição da pressão arterial foi realizada em duplicata, com o indivíduo sentado, respeitando-se um tempo mínimo de repouso de 15 minutos e um intervalo de 5 minutos entre as checagens. Foram utilizados aparelhos digitais da marca Omron (modelo HEM7113). Nos casos de diferença acima de 05 mmHg entre as duas medidas, uma terceira aferição foi realizada. Nestes casos, para o cálculo do valor médio, a medida mais discrepante foi desconsiderada (41).

O elevado índice Perímetro Cefálico-para-estatura (ICE) foi utilizado como indicador da desnutrição no início da vida, conforme proposto por Ferreira et al. (21). O índice tem como pressuposto o fato de que, na vigência de agravos nutricionais nos primeiros 1000 dias de vida, o organismo afetado poupa, na medida do possível, o crescimento e desenvolvimento dos órgãos nobres, tais como o cérebro, em detrimento do crescimento ósteomuscular. Com isso, tais indivíduos apresentariam uma desproporção corporal, caracterizada por uma maior relação entre o tamanho da cabeça e a respectiva estatura do indivíduo. No teste de acurácia do indicador, evidenciou-se que o percentil 75 (1,028) do ICE da população investigada pelos autores foi o melhor preditor de agravos crônicos relacionados à tal desproporção corporal (21). Portanto, esse foi o ponto de corte adotado no presente trabalho para identificar elevada relação cabeça-para-estatura, um indicador de desnutrição no início da vida.

### **Análise estatística**

Os dados foram digitados em dupla entrada independentes em formulário gerado no *software* Epi-Info, versão 3.5.4 (CDC, Atlanta, USA). Os bancos de dados foram examinados para identificação e correção de possíveis erros de digitação. As análises estatísticas foram procedidas com o auxílio do *software* Stata, versão 12.0.

A normalidade da distribuição das variáveis foi examinada com o teste de Shapiro-Francia. Considerando que as variáveis antropométricas e bioquímicas não mostraram aderência aos parâmetros de normalidade, as diferenças entre as variáveis antropométricas e bioquímicas, segundo diferentes categorias do IPCE, foram verificadas com o teste de Mann-Whitney, adotando-se o nível de significância de  $p < 0,05$ .

As associações entre o IPCE elevado e as variáveis socioeconômicas, demográficas e de estilo de vida foram analisadas com base no teste qui-quadrado e estimando-se as razões de prevalências (RP) brutas e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%), por meio da regressão de Poisson com estimativa robusta das variâncias.

Na análise hierárquica multivariável, as variáveis demográficas e socioeconômicas foram inseridas no primeiro nível (nível mais distal) e as variáveis relacionadas ao estilo de vida no segundo nível (intermediário) (42).

Foi realizada a regressão de Poisson incluindo todas as variáveis do primeiro nível, que na análise bruta apresentaram significância estatística de até 20% ( $p < 0,2$ ). As variáveis que integraram o segundo nível foram ajustadas pelas que permaneceram significantes ( $p < 0,05$ ) no primeiro nível. Para cada nível, o ajuste foi realizado pelo processo *backward elimination*.

Para validação da função do IPCE para ocorrência de desfechos desfavoráveis (obesidade, elevado percentual de gordura corporal e SM) em modelo ajustado, foi utilizado o Gráfico Acíclico Direcionado – DAG (43), por meio da ferramenta DAGitty<sup>®</sup>, disponível em <http://www.dagitty.net/>. O uso desse gráfico possibilitou a identificação de possíveis caminhos (modelos admitidos) de inferências causais com os desfechos principais na presença dos conjuntos de ajustes mínimos suficientes, bem como a indicação das independências condicionais (de ajustamento), deduzidas a partir das variáveis que permaneceram no modelo para o primeiro e segundo nível da análise hierárquica para elevado ICE. Além disso, essa ferramenta possibilitou a identificação de possíveis caminhos de vieses.

Dessa forma, após a construção do DAG, cada possível caminho causal identificado entre a variável de exposição (elevado IPCE) e cada desfecho (obesidade, elevado percentual de gordura corporal e SM) investigou-se a associação entre esse preditor e os desfechos metabólicos, ajustando-se o modelo para todas as variáveis que permaneceram associadas ao

elevado IPCE na análise hierárquica ( $p < 0,05$ ). Para esse procedimento utilizou-se regressão de Poisson com ajuste robusto da variância.

### Aspectos Éticos

Este estudo faz parte do projeto “*II Diagnóstico de Saúde da População Materno-Infantil do Estado de Alagoas*”, que foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas (processo nº 010102/0355).

Todas as mulheres investigadas foram informadas sobre os objetivos do estudo, seus riscos e benefícios, e expressaram sua concordância em participar da pesquisa assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

### Resultados

Foram identificadas 3.468 mulheres elegíveis para o estudo. Desse total, aproximadamente 4,8% ( $n=166$ ) não estavam em casa no momento da visita ou se recusaram a participar da pesquisa. Além disso, foram excluídas das análises as mulheres grávidas ( $n=100$ ; 2,9%) ou que possuíam ausência de registro de idade ( $n=26$ ; 0,7%), dados antropométricos ( $n=34$ ; 1,0%) e medida de pressão arterial ( $n=33$ ; 1,0%), totalizando uma amostra de 3.109 mulheres.

Conforme consta na **Tabela 1**, 56,3% eram pertencentes às classes econômicas “D” ou “E”, 75,2% se autodeclararam da cor/raça preta ou parda, 58,6% possuíam trabalho remunerado e 52,6% tinham menos de nove anos de estudos. Além disso, a maioria residia na zona urbana (79,1%), eram mães de um ou dois filhos (95,5%) e usuárias do sistema público de saúde (81,9%).

Com relação às variáveis comportamentais, a maioria relatou abstenção atual ao fumo (75,9%), não ingestão de bebida alcoólica (69,2%), não consumo de carne vermelha com gordura em excesso (65,0%) ou de sal de mesa (85,1%). A prática de atividade física moderada por pelo menos 10 minutos diários foi relatada por 86,7% (**Tabela 1**).

A prevalência de IPCE elevado foi de 25%. A comparação entre as mulheres com ou sem essa condição não revelou diferenças significantes quanto aos relatos de ingestão de bebida alcoólica, prática de atividade física moderada diária por pelo menos 10 minutos, consumo de carne vermelha com gordura em excesso e consumo elevado de sal (Tabela 1).

Na análise bruta, as variáveis distais que estiveram associadas ao IPCE elevado foram (Tabela 1): pertencer às classes econômica C ( $p < 0,044$ ) ou D+E ( $p < 0,003$ ), estar nas faixas etárias de 20-29 ( $p < 0,002$ ) e de 30-39 anos ( $p < 0,001$ ), possuir menos de oito anos de estudos

( $p < 0,001$ ), ter tido a menarca com idade inferior a 12 anos ( $p < 0,030$ ), e ser usuária do sistema único de saúde ( $p < 0,013$ ).

No nível hierárquico mais proximal, somente a condição de tabagista esteve associada ao IPCE elevado (RP= 1,2; IC95%: 1,1 a 1,4).

A prevalência geral de obesidade foi de 28,1%. Entre as mulheres situadas no quartil superior da distribuição do IPCE (acima do percentil 75 - Q4), a prevalência de obesidade foi 2,9 vezes superior ao encontrado para o quarto inferior (abaixo do percentil 25 - Q1) (**Tabela 2**).

A baixa estatura foi identificada em 11,4% das participantes. No entanto, entre as mulheres com IPCE elevado, essa característica esteve presente em 34,0%. Quanto à ocorrência de morbidades e/ou fatores de risco para a síndrome metabólica, constituintes do nível proximal da análise, foram encontradas elevadas prevalências de obesidade (28,1%), obesidade abdominal (59,2%), percentual de gordura corporal elevado (45,3%) e síndrome metabólica (45,3%). No contexto das mulheres que apresentaram elevado IPCE, observaram-se sistematicamente maiores prevalências: 43,0%, 69,4%, 69,1%, e 54,8%, respectivamente (**Tabela 3**).

Os dados contidos na Tabela 4 evidenciam que as mulheres com IPCE elevado possuem menor estatura, são mais velhas, possuem maiores valores de IMC, perímetro cefálico, perímetro da cintura e percentual de gordura corporal, quando comparadas às que não possuem essa condição. Por outro lado, não foi verificada diferença estatisticamente significativa quanto ao peso entre os dois grupos. O grupo com elevado IPCE em relação à estatura também apresentou maiores níveis de triglicerídeos sanguíneos e de pressão arterial sistólica e diastólica.

Na análise hierárquica, as variáveis do primeiro e segundo nível que se mantiveram associadas à ocorrência de IPCE elevado foram (Tabela 5): ser das classes econômicas C (RP=1,33; IC95%:1,02-1,76) ou D+E (RP=1,56; IC95%:1,20-2,03), estar nas faixas etárias de 30 a 39 (RP=1,35; IC95%:1,14-1,60) ou de 40 a 49 anos (RP=1,73; IC95%:1,47-2,04) e, menarca antes dos 12 anos (RP=1,23; IC95%:1,07– 1,41).

A modelagem estrutural orientada por DAG possibilitou a construção do diagrama acíclico direcional com um conjunto de ajustes mínimos suficientes para esse contexto (maior faixa etária, menarca precoce e menor classe econômica). Esta análise mostrou plausibilidade para modelos teóricos contendo quatro covariáveis (3 mediadoras e 1 desfecho), quatro caminhos (modelos associativos) e quatro desfechos, com independência condicional das variáveis menor classe econômica e maior faixa etária, para estimar o efeito total do IPCE

elevado sobre a obesidade, a obesidade abdominal, o aumento da adiposidade corporal e da síndrome metabólica, respectivamente (Figura 1).

Dessa forma, cada desfecho foi ajustado para classe econômica, faixa etária e idade de menarca menor que 12 anos. Essa análise ajustada demonstrou que todos os desfechos permaneceram associados à ocorrência de elevado IPCE, um possível indicador de desnutrição no início da vida (Tabela 6): obesidade (RP=1,73;IC-95%:1,55-1,94), aumento da adiposidade corporal (RP=1,35;IC95%:1,26-1,46), obesidade abdominal (RP=1,16; IC95%:1,09-1,22) e síndrome metabólica (RP=1,19; IC95%:1,03-1,40).

### **Discussão**

A amostra analisada é representativa da população de mulheres de 20 a 49 anos residentes em Alagoas, estado que, em relação aos demais estados brasileiros, possui o menor índice de desenvolvimento humano do país (32). Mais da metade das mulheres avaliadas pertenciam aos estratos econômicos mais baixos (“D” e “E”). A proporção da população brasileira que ocupa esse nível econômico é estimada em cerca de 27% (44). Esses aspectos evidenciam a maior vulnerabilidade social vivenciada pelas mulheres alagoanas.

A prevalência geral de obesidade encontrada entre as mulheres alagoanas (28,1%) supera os valores descritos na última Pesquisa Nacional de Saúde, realizada em 2013, para mulheres do país, para a região Nordeste e do próprio estado de Alagoas, que foram de 24,4%, 21,5% e 26,2%, respectivamente (45). Partindo da análise dos resultados da Pesquisa de Orçamentos Familiares - POF 2008/2009 (46), estima-se que tanto no país (16,9%) quanto no Nordeste (15,2%) existiu, em sete anos, um aumento aproximado da ordem de 1,4 vezes para ocorrência do problema. Aplicando-se esse mesmo aumento esperado para o país, é possível que a prevalência de obesidade para mulheres de 20 a 49 anos no país, encontrada em 2006, no contexto dos dados da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde, realizada em 2006, de 18,6% (33), tenha sido elevada para patamares próximos ao valor de 26,4%. Isso sugere a manutenção de um contexto de iniquidade em saúde, como o enfrentado pelas mulheres alagoanas.

Esses dados corroboram com a literatura dos últimos vinte anos, que tem sinalizado, em âmbito mundial, uma tendência secular, marcada pelo crescimento vertiginoso da obesidade, especialmente entre mulheres adultas de países em desenvolvimento do norte da África, Oriente Médio, América Latina e Caribe (47, 48).

Além disso, é importante ressaltar que, no final da década de 80, a prevalência de desnutrição crônica em pré-escolares em Alagoas (36,8%) foi sete vezes maior do que a

observada em Santa Catarina (4,9%), um dos estados mais ricos do país (49). Nesse contexto, alguns estudos envolvendo mulheres adultas residentes no estado de Alagoas têm identificado ocorrência de déficit estatural como consequência dessa desnutrição crônica (16, 28, 50). Diante desses achados, acredita-se que as mulheres mais velhas, provavelmente, estiveram mais expostas à desnutrição crônica no início da vida.

Dessa forma, partindo da iniquidade descrita para essas mulheres, a magnitude do problema pode ser ainda mais alarmante, quando atenta-se para o fato que a desnutrição crônica e suas consequências são intergeracionais, ou seja, tem-se um processo cíclico, onde as pessoas de uma geração futura ainda podem sofrer as consequências de insultos ao crescimento da sua geração passada, fato este, que pode perpetuar um ciclo intergeracional de pobreza (51, 52).

Ademais, passada quase três décadas do cenário de transição descrito para o país, observa-se um possível efeito cumulativo negativo sob a estatura das mulheres, consequência da desnutrição crônica, de forma que a estatura mediana das mulheres adultas em Alagoas (157,1) foi, aproximadamente, 0,9 cm abaixo da referência nacional (158,0) (45) e 5,2 cm abaixo da mediana para população de referência da WHO (163,2) (37). Essas diferenças entre a estatura (152,1 cm) das mulheres com desproporção corporal, segundo IPCE, foram de, 5,9 cm e 11,2 cm, respectivamente. Tal déficit de crescimento observado na vida adulta parece ser resultado de uma interação complexa de fatores genéticos, sociais e ambientais, como a desnutrição no início da vida (19, 53, 54).

Em 2014, Prendergast & Humphrey (55) descreveram, em sua revisão, um conjunto de alterações, ao qual denominaram de "síndrome do retardo de crescimento", relacionadas ao aumento da morbimortalidade, como a redução da capacidade física, alterações no desenvolvimento neuropsicomotor e risco elevado de síndrome metabólica na vida adulta, todas marcadas por retardo do crescimento linear no início da vida. Diante de tal narrativa, preocupa o fato da estatura mediana das mulheres alagoanas estarem abaixo do esperado para os padrões de crescimento.

Assim, acredita-se que em condições desfavoráveis, como as vivenciadas por grande parte dessas mulheres alagoanas, o crescimento linear pode não ter atingido todo o seu potencial genético, pois, comumente, esse grupo pode não ter as suas necessidades nutricionais plenamente atendidas em momentos cruciais de suas vidas.

Nesse contexto, a prevalência de baixa estatura no presente estudo foi de aproximadamente 11,4%, no entanto, quando essa condição foi avaliada entre as mulheres desproporcionais, essa prevalência foi elevada para, aproximadamente, 34,0%. Ou seja,

parece que o conceito de "potencial genético" para o tamanho e para a forma do corpo humano é científica e filosoficamente insuficiente para determinar o tamanho de partes do corpo, considerando evidências do poder explicativo para a plasticidade fisiológica do desenvolvimento como resposta à qualidade de vida (56).

Mesmo existindo relatos de que o gene para a baixa estatura (SHOX) possa estar associado às proporções corporais humanas, como no caso da síndrome de Turner, a maioria das evidências sugerem que, para populações saudáveis, os fatores externos impõem-se como os mais fortes na determinação do tamanho das partes e proporções corporais, quando comparados ao componente genético (19, 57).

Algumas evidências tem sugerido uma forte associação entre a obesidade e o início precoce da puberdade em meninas. Parece que o estado nutricional, em particular, desempenha um papel importante no início da menarca (58-60). Acredita-se que na ocorrência de uma menarca precoce, exista, conseqüentemente, uma baixa estatura na fase adulta da vida, como efeito da fusão epifisária precoce (59, 61). Nesse sentido, há relatos de que meninas com aumento do peso corporal, índice de massa corporal e níveis de gordura corporal, apresentam menarca mais cedo (62-64).

Sabe-se também que o baixo peso ao nascer tem sido considerado uma variável proxy para menarca precoce e para baixa estatura entre mulheres adultas (65, 66). Isso, porque crianças classificadas como pequenas para a idade gestacional (PIG) apresentam menarca precoce, início do desenvolvimento puberal mais cedo e progressão mais rápida dos efeitos característicos da puberdade, quando comparadas às crianças nascidas com tamanho adequado para a idade gestacional (67). Nesse sentido, um estudo realizado na Espanha, com 124 meninas, das quais 37 foram PIG's, demonstrou que todas elas atingiram a estatura do alvo familiar, mas apenas aquelas com peso adequado ao nascer foram mais altas que suas mães (65).

A associação de idade de menarca inferior a 12 anos com a ocorrência de desproporção da cabeça-para-estatura reforça a ideia do uso do conceito de indicador de efeito para o elevado IPCE, em face de insultos nutricionais sofridos no início da vida. Isso, porque sabe-se que as mulheres que foram PIG's, apresentam maiores chances de ter menarca precoce e também um déficit de estatura significativo quando adultas, possivelmente, pelo início mais precoce da puberdade e uma maturação óssea mais precoce, seguindo da conseqüente desaceleração das taxas de crescimento por fusão das placas de crescimento e fusão das epífises (68).

Existem evidências demonstrando que o BPN e os insultos no início da vida têm persistente influência sobre o desenvolvimento do sistema esquelético (69). Adicionalmente, sabe-se que a cabeça alcança mais de 75% do seu tamanho adulto até os 3 anos de vida, e que existe um esforço do organismo em garantir as condições adequadas ao pleno desenvolvimento cerebral durante a sua maior fase de desenvolvimento, em detrimento da estatura (70, 71). Dessa forma, acredita-se que o maior perímetro cefálico e a menor estatura encontrada entre as mulheres com desproporção de cabeça-para-estatura, pode ser um reflexo desse processo adaptativo.

Ainda é oportuno ressaltar, no contexto da “hipótese do fenótipo econômico” revista e atualizada por Vaag e Colaboradores (72), que menos de 4,44% da susceptibilidade para obesidade e síndrome metabólica poderia ser explicado por genes ligados ao BPN, reforçando, dessa forma, que a associação entre essa condição e a ocorrência de obesidade, por exemplo, poderia ser, principalmente, uma consequência não genética.

Nesse contexto de vulnerabilidade, este trabalho traz à tona um grave problema de saúde pública, pois a utilização do indicador IPCE revela que mais de um terço das mulheres, com desproporção corporal (21), ou seja, que podem ter sofrido desnutrição no início da vida, representado pela baixa estatura e maior cabeça, estão obesas e mais da metade possui obesidade abdominal, aumento da adiposidade e síndrome metabólica. Esse dado assume uma magnitude alarmante, principalmente quando considera-se a obesidade como um agravante à saúde (5), uma vez que está associada ao aumento do risco para doenças crônicas não transmissíveis (73-75).

Desde 1986, Barker e Osmand já descreveram que uma má nutrição no início da vida aumenta a suscetibilidade às doenças crônicas da fase adulta da vida. Isso, porque mecanismos fisiológicos relacionados a um desenvolvimento fetal inadequado podem ter sido "programados irreversivelmente" na tentativa de conferir uma vantagem de sobrevivência para esse feto. No entanto, durante a trajetória de crescimento dessas mulheres, tal programação parece ter resultado nas consequências adversas à saúde dessa população, como obesidade e síndrome metabólica, encontradas na fase adulta (13, 73, 76-79) e uma possível redução de massa magra entre mulheres (80). Estudos indicam que, logo nos primeiros anos de vida, os recém nascidos que sofreram restrição de crescimento intrauterino e que, portanto, nascem PIG, tentam compensar essa falha crescendo rapidamente (teoria do “*mismatch*”), e que essa falta de sincronicidade entre o crescimento pré e pós-natal pode elevar os riscos de obesidade e outras doenças crônicas na fase adulta da vida (81, 82).

O cenário descrito pelos nossos resultados demonstrou que mulheres com desproporção entre Perímetro Cefálico-para-estatura possuem menor estatura, maior IMC e um maior percentual de gordura, quando comparadas às mulheres sem desproporção. Em contrapartida, essas mesmas mulheres apresentam relato de prática de atividade física, consumo de comida gordurosa e ingestão de sal de mesa semelhante ao grupo de mulheres sem desproporção corporal, sugerindo um possível balanço energético positivo associado ao ganho de peso entre as mulheres que foram classificadas como desproporcionais.

Esse mesmo efeito do balanço energético positivo, um dos mais importantes contribuintes explicativos para o ganho de peso em indivíduos que sofreram insulto nutricional no início da vida, também foi descrito entre mulheres, no mesmo contexto de transição nutricional e vulnerabilidade social do presente estudo (28, 83). Acredita-se que uma possível redução na taxa de metabolismo basal descrita por Hoffman (84) poderia influenciar a menor taxa do consumo estimado de energia entre mulheres com baixa estatura, de forma que, mulheres com essa característica, poderiam apresentar mais chances para o aumento de peso.

Nesse sentido, embora o presente artigo não tenha avaliado a taxa de metabolismo basal e a oxidação lipídica nessas mulheres, acredita-se que esses mecanismos, necessários para a sobrevivência do indivíduo e programados no início da vida (12, 54, 85, 86), poderiam estar presentes em diferentes fases da vida, justificando um possível aumento do risco para ocorrência de obesidade e maior percentual de adiposidade entre mulheres adultas, com desproporção corporal.

Assim como os resultados do presente estudo, outras pesquisas (16, 20, 87, 88) têm demonstrado evidências para uma associação entre a baixa estatura e a obesidade, obesidade abdominal e síndrome metabólica, corroborando com a idéia de existência de efeitos adversos e cumulativos de uma possível privação alimentar no início da vida.

Como uma possível limitação deste estudo, coloca-se o viés de causalidade reversa, associado aos estudos epidemiológicos do tipo transversais, pois não pode ser estabelecida a relação de temporalidade entre variáveis independentes (tidas como de exposição), mediadores ou confundidores, e o desfecho principal. Além disso, não se tem como controlar possíveis vieses de memória, referentes ao nível intermediário de determinação (variáveis comportamentais) no modelo. Por este motivo, baseado na Teoria de Barker (85), assumimos que a baixa estatura foi utilizada como indicador para desnutrição no início da vida.

Dessa forma, a utilização do IPCE corrobora e amplia a idéia de que o estudo das principais proporções, como, comprimento da perna humana (pé + tíbia + fêmur), altura

sentada (comprimento do tronco + comprimento da cabeça) e suas proporções (por exemplo, o comprimento relativo da perna em proporção à estatura e a razão da altura sentada [altura sentado / estatura x 100]), é muito mais útil como estratégia de marcador para antecedentes de morbidade na vida adulta, funcionando, dessa forma, como possíveis marcadores epidemiológicos de risco para obesidade, síndrome metabólica, obesidade abdominal, adiposidade visceral e elevação da pressão arterial sistêmica (21, 57, 89).

Isto, porque parte-se do pressuposto de que os seres humanos obedecem ao mesmo padrão de crescimento céfalo-caudal, comum a todos os mamíferos, garantindo, dessa forma, a característica básica de crescimento nos humanos como produto das interações ambientais e genéticas, do início da vida até a puberdade (57), o que imprime diferentes características fenotípicas às formas e funções do corpo humano como reflexo dessas interações.

Partindo-se da forte associação entre o perímetro cefálico e o peso ao nascer (90), sugere-se como plausível a idéia que o aumento do crescimento do perímetro cefálico associado à “baixa estatura”, mediante construção do IPCE, superou a limitação da estatura (quando analisada isoladamente), na predição dos efeitos deletérios, impostos pela desnutrição na fase adulta da vida.

Até porque, considerando que apenas 1% da cabeça cresça após os 18 anos (91), os nossos resultados demonstraram que o IPCE foi o melhor preditor para a obesidade e síndrome metabólica, mesmo quando ajustado para a faixa etária e outros fatores associados ao estilo de vida (92), que eram os maiores fatores de confundimento associados à limitação para o entendimento do baixo peso ao nascer e suas consequências na fase adulta da vida, no contexto de estudos epidemiológicos (93).

Partindo dos pressupostos postulado na teoria de Barker (94), acredita-se que o IPCE pode ser considerado um biomarcador de efeito (95) de insulto nutricional no início da vida em estudos voltados à programação metabólica, ou seja, aos efeitos deletérios sofridos no início de vida, bem como em estudos voltados a propostas de intervenção na janela de oportunidade.

Este modelo teórico, aqui chamado de “modelo da desproporcionalidade”, ganha plausibilidade fundamentando-se nos pressupostos teóricos de Barker(94), Bogin (19) e Ferreira et al (2018) (21), demonstrando que sujeitos desproporcionais:

1. Apresentam menores estaturas, quando comparadas às proporcionais, sugerindo que quanto mais severo foi o insulto no início da vida, maiores foram as consequências sobre o seu crescimento, especialmente, de forma mais intensa sobre a estatura que o perímetro cefálico;

2. Apresentam maior risco para ocorrência de obesidade e síndrome metabólica, quando comparadas às proporcionais, corroborando que uma menor estatura, de certa forma, esteve atrelada a uma série de mudanças ao longo da vida, associadas a mecanismos fisiológicos para economizar energia.

Dessa forma, esse indicador pode ser utilizado como método de triagem, principalmente, entre mulheres inseridas em contextos de vulnerabilidade social, permitindo, dessa forma, que uma intervenção oportuna seja adotada na perspectiva de minimizar as consequências associadas à presença de obesidade.

## Referências

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (London, England). 2014;384(9945):766-81.
2. Global BMIMC, Di Angelantonio E, Bhupathiraju S, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* (London, England). 2016;388(10046):776-86.
3. Pironi L, Salmasi L. Fast-food consumption and body weight. Evidence from the UK. *Food Policy*. 2014;46:94-105.
4. Prospective Studies C, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* (London, England). 2009;373(9669):1083-96.
5. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(7):673-89.
6. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949-61.
7. Pietrobelli A, Agosti M. Nutrition in the First 1000 Days: Ten Practices to Minimize Obesity Emerging from Published Science. *International journal of environmental research and public health*. 2017;14(12).
8. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. 1992. *International journal of epidemiology*. 2013;42(5):1215-22.
9. Lifschitz C. Early Life Factors Influencing the Risk of Obesity. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*. 2015;18(4):217-23.
10. Barker DJP. Obesity and early life. *Obesity Reviews*. 2007;8(s1):45-9.
11. Popkin BM, Richards MK, Montiero CA. Stunting is Associated with Overweight in Children of Four Nations That Are Undergoing the Nutrition Transition. *The Journal of Nutrition*. 1996;126(12):3009-16.
12. Florencio TT, Ferreira HS, Cavalcante JC, Stux GR, Sawaya AL. Short stature, abdominal obesity, insulin resistance and alterations in lipid profile in very low-income women living in Maceio, north-eastern Brazil. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(2):346-8.
13. Barker M, Robinson S, Osmond C, Barker D. Birth weight and body fat distribution in adolescent girls. *Archives of Disease in Childhood*. 1997;77(5):381-3.
14. Drake AJ, Walker BR. The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. *The Journal of endocrinology*. 2004;180(1):1-16.
15. Davallow Ghajar L, DeBoer MD. Environmental and birth characteristics as predictors of short stature in early childhood. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2018;108(5):954-60.
16. Ferreira HdS, Florêncio TMTdM, Fragoso MdAC, Melo FP, Silva TGd. Hipertensão, obesidade abdominal e baixa estatura: aspectos da transição nutricional em uma população favelada. *Revista de Nutrição*. 2005;18:209-18.
17. Sichieri R, Dos Santos Barbosa F, Moura EC. Relationship between short stature and obesity in Brazil: a multilevel analysis. *Br J Nutr*. 2010;103(10):1534-8.
18. Hermanussen M, Wit JM. How Much Nutrition for How Much Growth? *Horm Res Paediatr*. 2016;88(1):38-45.

19. Bogin B, Varela-Silva MI. Leg length, body proportion, and health: a review with a note on beauty. *International journal of environmental research and public health*. 2010;7(3):1047-75.
20. Henriques A, Teixeira V, Cardoso HFV, Azevedo A. The influence of stunting on obesity in adulthood: results from the EPIPorto cohort. *Public health nutrition*. 2018;21(10):1819-26.
21. Ferreira HdS, Junior AFSX, Assunção ML, Uchôa TCC, Lira-Neto AB, Nakano RP. Developmental origins of health and disease: a new approach for the identification of adults who suffered undernutrition in early life. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2018;11:543-51.
22. ABESO. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016/ABESO. 4ed - São Paulo, SP. 2016.
23. Popkin BM. The Nutrition Transition in Low-Income Countries: An Emerging Crisis. *Nutrition Reviews*. 1994;52(9):285-98.
24. Monteiro CA. A dimensão da pobreza, da fome e da desnutrição no Brasil. *Estudos Avançados*. 1995;9:195-207.
25. Monteiro CA. A dimensão da pobreza, da desnutrição e da fome no Brasil. *Estudos Avançados*. 2003;17:7-20.
26. Batista Filho M, Rissin A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. *Cadernos de saúde pública*. 2003;19:S181-S91.
27. Ferreira HdS. Mulheres obesas de baixa estatura e seus filhos desnutridos. *Estudos Avançados*. 2006;20:159-66.
28. Ferreira HDS, Luna AA, Florencio T, Assuncao ML, Horta BL. Short Stature Is Associated With Overweight but Not With High Energy Intake in Low-Income Quilombola Women. *Food Nutr Bull*. 2017;38(2):216-25.
29. Florêncio TMdMT, Ferreira HdS, França APTd, Cavalcante JC, Sawaya AL. Obesity and undernutrition in a very-low-income population in the city of Maceió, northeastern Brazil. *British Journal of Nutrition*. 2001;86(2):277-83.
30. Florêncio TT, Ferreira HS, Cavalcante JC, Sawaya AL. Short stature, obesity and arterial hypertension in a very low income population in North-eastern Brazil. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2004;14(1):26-33.
31. IBGE. Censo Demográfico. 2010.
32. PNUD, IPEA, FJP. Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Brasileiro. 2013. p. 1-97.
33. Ferreira RAB, Benicio MHDA. Obesidade em mulheres brasileiras: associação com paridade e nível socioeconômico. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2015;37:337-42.
34. WHO. Physical status : the use of and interpretation of anthropometry , report of a WHO expert committee. Geneva : World Health Organization. 1995;WHO techni.
35. WHO. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. Geneva : World Health Organization. 2008.
36. Malina R, Habicht J, Martorell R, Lechtig A, Yarbrough C, Klein R. Head and chest circumferences in rural Guatemalan Ladino children, birth to seven years of age. *The American journal of clinical nutrition*. 1975;28(9):1061-70.
37. World Health Organization. Growth reference height for age girls 5-19 years. Geneva: WHO; 2007.
38. Barker DJP, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. *Annals of human biology*. 2009;36(5):445-58.
39. Snitker S. Use of body fatness cutoff points. *Mayo Clinic proceedings*. 2010;85(11):1057-8.
40. Alberti K, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes

federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.

41. Caminha TCS, Ferreira HS, Costa NS, Nakano RP, Carvalho RES, Xavier AFSJ, et al. Waist-to-height ratio is the best anthropometric predictor of hypertension: A population-based study with women from a state of northeast of Brazil. *Medicine*. 2017;96(2):e5874.

42. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *International journal of epidemiology*. 1997;26(1):224-7.

43. Textor J, van der Zander B, Liškiewicz M, Ellison GT, Gilthorpe MS. Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package ‘dagitty’. *International journal of epidemiology*. 2017;45(6):1887-94.

44. Ambrósio B, Wakaguri T, Ibope K. Critério de Classificação Econômica Brasil. 2016. p. 1-6.

45. IBGE. Pesquisa nacional de saúde 2013: ciclos de vida–Brasil e grandes regiões. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento

2015.

46. IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro, Brasil: IBGE; 2010.

47. Monteiro CA, Conde WL, Lu B, Popkin BM. Obesity and inequities in health in the developing world. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(9):1181-6.

48. Popkin BM, Slining MM. New dynamics in global obesity facing low- and middle-income countries. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2013;14 Suppl 2(0 2):11-20.

49. Monteiro CA, Mondini L, de Souza AL, Popkin BM. The nutrition transition in Brazil. *Eur J Clin Nutr*. 1995;49(2):105-13.

50. NAKANO RP, CAMINHA TCdS, CARVALHO REdS, XAVIER JÚNIOR AFS, ASSUNÇÃO MLd, FERREIRA HdS. Prevalence, temporal trend and associated factors with excess body weight in mothers of children under five years. *Revista de Nutrição*. 2018;31:159-73.

51. Martorell R, Zongrone A. Intergenerational influences on child growth and undernutrition. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2012;26 Suppl 1:302-14.

52. Delisle HF. Poverty: the double burden of malnutrition in mothers and the intergenerational impact. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1136:172-84.

53. Barker DJP. Mothers, babies and disease in later life: BMJ Pub. Group; 1994. 180- p.

54. Sawaya AL, Roberts S. Stunting and future risk of obesity: principal physiological mechanisms. *Cad Saude Publica*. 2003;19 Suppl 1:S21-8.

55. Prendergast AJ, Humphrey JH. The stunting syndrome in developing countries. *Paediatrics and international child health*. 2014;34(4):250-65.

56. Bogin B, Keep R. Eight thousand years of economic and political history in Latin America revealed by anthropometry. *Annals of human biology*. 1999;26(4):333-51.

57. Bogin B, Varela-Silva MI. Leg length, proportion, health and beauty: a review. *Anthropologischer Anzeiger; Bericht uber die biologisch-anthropologische Literatur*. 2009;67(4):439-59.

58. Soliman A, De Sanctis V, Elalaily R. Nutrition and pubertal development. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2014;18(Suppl 1):S39-S47.

59. Kang S, Kim YM, Lee JA, Kim DH, Lim JS. Early menarche is a risk factor of short stature in young Korean female: Epidemiologic study. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2019.
60. Marcovecchio ML, Chiarelli F. Obesity and growth during childhood and puberty. *World review of nutrition and dietetics*. 2013;106:135-41.
61. Oerter Klein K. Precocious Puberty: Who Has It? Who Should Be Treated? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(2):411-4.
62. Munoz-Calvo MT, Argente J. Nutritional and Pubertal Disorders. *Endocrine development*. 2016;29:153-73.
63. Maclure M, Travis LB, Willett W, MacMahon B. A prospective cohort study of nutrient intake and age at menarche. *The American journal of clinical nutrition*. 1991;54(4):649-56.
64. Hauspie R, Vercauteren M, Susanne C. Secular changes in growth and maturation: an update. *Acta Paediatrica*. 1997;86(S423):20-7.
65. Curcoy Barcenilla AI, Trenchs Sainz de la Maza V, Ibanez Toda L, Rodriguez Hierro F. [Influence of birthweight on the onset and progression of puberty and final height in precocious pubarche]. *Anales de pediatria (Barcelona, Spain : 2003)*. 2004;60(5):436-9.
66. Ibanez L, Ferrer A, Marcos MV, Hierro FR, de Zegher F. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. *Pediatrics*. 2000;106(5):E72.
67. Verkauskiene R, Petraitiene I, Albertsson Wikland K. Puberty in Children Born Small for Gestational Age. *Hormone Research in Paediatrics*. 2013;80(2):69-77.
68. Lazar L, Pollak U, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Phillip M. Pubertal course of persistently short children born small for gestational age (SGA) compared with idiopathic short children born appropriate for gestational age (AGA). *European journal of endocrinology*. 2003;149(5):425-32.
69. Cooper C, Fall C, Egger P, Hobbs R, Eastell R, Barker D. Growth in infancy and bone mass in later life. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1997;56(1):17-21.
70. Cusick S, Georgieff M. The first 1, 000 days of life: the brain's window of opportunity. *Unicef Office of Research-Innocenti Florence*; 2016.
71. Streja E, Miller JE, Wu C, Bech BH, Pedersen LH, Schendel DE, et al. Disproportionate Fetal Growth and the Risk for Congenital Cerebral Palsy in Singleton Births. *PLOS ONE*. 2015;10(5):e0126743.
72. Vaag AA, Grunnet LG, Arora GP, Brøns C. The thrifty phenotype hypothesis revisited. *Diabetologia*. 2012;55(8):2085-8.
73. Suzuki K. The developing world of DOHaD. *Journal of developmental origins of health and disease*. 2018;9(3):266-9.
74. Suzuki K. DOHaD Cohort Studies and Public Health Implications in Japan. In: Sata F, Fukuoka H, Hanson M, editors. *Pre-emptive Medicine: Public Health Aspects of Developmental Origins of Health and Disease*. Singapore: Springer Singapore; 2019. p. 21-36.
75. World Health Organization. *Global nutrition targets 2025: low birth weight policy brief*. Geneva: World Health Organization; 2014. p. 8.
76. Britto PR, Lye SJ, Proulx K, Yousafzai AK, Matthews SG, Vaivada T, et al. Nurturing care: promoting early childhood development. *Lancet*. 2017;389(10064):91-102.
77. Chrestani MA, Santos IS, Horta BL, Dumith SC, de Oliveira Dode MAS. Associated factors for accelerated growth in childhood: a systematic review. *Maternal and child health journal*. 2013;17(3):512-9.
78. Fall CHD. Evidence for the intra-uterine programming of adiposity in later life. *Annals of human biology*. 2011;38(4):410-28.

79. Wells JCK, Chomtho S, Fewtrell MS. Programming of body composition by early growth and nutrition. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2007;66(3):423-34.
80. Labayen I, Moreno LA, Blay MG, Blay VA, Mesana MI, González-Gross M, et al. Early Programming of Body Composition and Fat Distribution in Adolescents. *The Journal of Nutrition*. 2006;136(1):147-52.
81. Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *American Journal of Human Biology*. 2007;19(1):1-19.
82. Gluckman P, Hanson M. Developmental and epigenetic pathways to obesity: an evolutionary-developmental perspective. *International journal of obesity*. 2009;32(S7):S62.
83. Albuquerque FCA, Bueno NB, Clemente APG, Ferriolli E, Florêncio TMMT, Hoffman D, et al. Association between Adult Stature and Energy Expenditure in Low-Income Women from Northeastern Brazil. *PloS one*. 2015;10(7):e0131891-e.
84. Hoffman DJ. Growth retardation and metabolic programming: implications and consequences for adult health and disease risk. *Jornal de Pediatria*. 2014;90:325-8.
85. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ : British Medical Journal*. 1990;301(6746):259-62.
86. Castano LS, Restrepo AE, Rueda JD, Aguirre CC, Lopez LP. The effects of socioeconomic status and short stature on overweight, obesity and the risk of metabolic complications in adults. *Colombia medica (Cali, Colombia)*. 2013;44(3):146-54.
87. Alves PJ, Henriques AC, Silva KF, Leite AJ, Feitosa FE, Alencar CH, et al. The influence of fetal growth restriction on cardiovascular health among adolescents in Brazil: a retrospective cohort study. *Indian pediatrics*. 2015;52(2):109-14.
88. Silva AAMd. Intervenções precoces para a redução de vulnerabilidades e melhora do desenvolvimento infantil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2019;35.
89. Kramer MS, McLean FH, Olivier M, Willis DM, Usher RH. Body proportionality and head and length 'sparing' in growth-retarded neonates: a critical reappraisal. *Pediatrics*. 1989;84(4):717-23.
90. Ferreira HS, Xavier Junior AF, de Assuncao ML, Dos Santos EA, Horta BL. Effect of breastfeeding on head circumference of children from impoverished communities. *Breastfeed Med*. 2013;8(3):294-301.
91. Nellhaus G. HEAD CIRCUMFERENCE FROM BIRTH TO EIGHTEEN YEARS. *Practical Composite International and Interracial Graphs*. 1968;41(1):106-14.
92. Allison DB, Paultre F, Heymsfield SB, Pi-Sunyer FX. Is the intra-uterine period really a critical period for the development of adiposity? *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19(6):397-402.
93. Waterland RA, Garza C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;69(2):179-97.
94. Barker DJP. Developmental origins of chronic disease. *Public Health*. 2012;126(3):185-9.
95. Branca F, Hanley AB, Pool-Zobel B, Verhagen H. Biomarkers in disease and health. *British Journal of Nutrition*. 2001;86(S1):S55-S92.

**Tabela 1** – Distribuição e razão de prevalência (RP) de Índice PerímetroCefálico-para-estatura (IPCE) elevado<sup>a</sup>, segundo variáveis demográficas, econômicas e de estilo de vida. Mulheres de 20 a 49 anos residentes no estado de Alagoas, Brasil, 2014.

Variáveis	Total n (%)	ICE elevado*		RP (IC95%)	p <sup>b</sup>
		Ausência n (%)	Presença n (%)		
<b>Demográficas</b>					
Situação do domicílio					
Urbano	2.459 (79,1)	1850 (79,3)	609 (78,5)	1	
Rural	650 (20,9)	483 (20,7)	167 (21,5)	1,04 (0,90 – 1,20)	0,626
Faixa etária					
20 a 29 anos	936 (30,1)	760 (32,6)	176 (22,7)	1	
30 a 39 anos	1.097 (35,3)	829 (35,5)	268 (34,5)	1,30 (1,10 – 1,54)	0,002
40 a 49 anos	1.076 (34,6)	744 (31,9)	332 (42,8)	1,64 (1,40 – 1,93)	<0,001
Classe econômica					
A e B (Alta)	279 (9,0)	229 (9,8)	50 (6,4)	1	
C (Média)	1.079 (34,7)	823 (35,3)	256 (33,0)	1,33 (1,01-1,74)	0,044
D e E (Baixa)	1.751 (56,3)	1.281 (54,9)	470 (60,6)	1,50 (1,15-1,75)	0,003
Escolaridade					
> 8 anos	1.464 (47,4)	1.151 (49,6)	313 (40,6)	1	
≤ 8 anos	1.625 (52,6)	1.167 (50,4)	458 (59,6)	1,32 (1,16 – 1,49)	<0,001
Raça /cor (auto-declarada)					
Branco	692 (22,5)	526 (22,7)	50 (21,7)	1	
Preto	158 (5,1)	110 (4,7)	613 (6,3)	1,27 (0,97-1,66)	0,087
Pardos	2.158 (70,1)	1.626 (70,3)	184 (69,6)	1,03 (0,88-1,20)	0,724
Amarelos/ indígenas	70 (2,3)	52 (2,3)	20 (2,4)	1,07 (0,70-1,63)	0,746
Idade de menarca					
≥12 anos	2.395 (78,9)	1.820 (79,8)	575 (76,2)	1	
< 12 anos	640 (21,1)	460 (20,2)	180 (23,8)	1,17 (1,02– 1,35)	0,030
Paridade					
Nenhum filho	126 (4,5)	94 (4,5)	32 (4,4)	1	
Um ou dois filhos	1.625 (57,6)	1.242 (59,2)	383 (53,3)	0,93 (0,68-1,27)	0,639
Três ou mais filhos	1.069 (37,9)	761 (36,3)	308 (42,6)	1,13 (0,83-1,55)	0,431
Usa serviço público de saúde					
Não	563 (18,1)	446 (19,2)	117 (15,1)	1	
Sim	2.541 (81,9)	1.883 (80,8)	658 (84,9)	1,25 (1,05-1,48)	0,013
<b>Estilo de vida</b>					
Tabagismo					
Não	2.360 (75,9)	1.797 (77,1)	563 (72,6)	1	
Sim (atual ou passado)	748 (24,1)	535 (22,9)	213 (27,4)	1,19 (1,04-1,37)	0,010
Etilismo					
Não	2.149(69,2)	1.616 (69,3)	533 (68,7)	1	
Sim (atual ou passado)	958 (30,8)	715 (30,7)	243 (31,3)	1,02 (0,90 – 1,17)	0,737
Atividade física (caminhada)					
Sim	2.141 (86,7)	1617 (86,8)	524 (86,3)	1	
Não	328 (13,3)	245 (13,2)	83 (13,7)	1,03 (0,85-1,26)	0,744
Consumo de carne vermelha com gordura em excesso					
Não	2.019 (65,0)	1.522 (65,2)	497 (64,2)	1	
Sim	1.088 (35,1)	811 (34,8)	277 (35,8)	1,03 (0,91-1,17)	0,604
Consumo de sal em excesso					
Não	2.643 (85,1)	1.989 (85,3)	654 (84,5)	1	
Sim	464 (14,9)	344 (14,7)	120 (15,5)	1,05 (0,88-1,24)	0,606

<sup>a</sup> ICE maior que percentil 75 (ICE>1,028).

<sup>b</sup> Teste de Wald para heterogeneidade ou tendência linear.

**Tabela 2** – Classificação do estado nutricional pelo Índice de Massa Corporal (IMC), segundo os quartis do Índice Cabeça-para-Estatura (IPCE) de mulheres de 20 a 49 anos residentes no estado de Alagoas, 2014.

Quartil do ICE <sup>a</sup>	N(%)	Estado Nutricional			
		Baixo peso (IMC < 18,5 kg/m <sup>2</sup> )	Eutrófico (IMC 18,5 – 24,9 kg/m <sup>2</sup> )	Sobrepeso (IMC 25,0 – 29,9 kg/m <sup>2</sup> )	Obesidade (IMC ≥ 30,0 kg/m <sup>2</sup> )
1º	779 (25,1)	48 (6,1)	383 (49,2)	233 (29,9)	115 (14,8)
2º	777 (25,0)	19 (2,4)	291 (37,5)	287 (36,9)	180 (23,2)
3º	777 (25,0)	08 (1,1)	241 (31,0)	283 (36,4)	245 (31,5)
4º	776 (24,9)	07 (0,9)	173 (22,3)	262 (33,8)	334 (43,0)
Total	3.109 (100,0)	82 (2,6)	1.088 (35,0)	1.065 (34,3)	874 (28,1)

**Tabela 3** – Distribuição e razão de prevalência de Índice PerímetroCefálico-para-estatura (IPCE) elevado<sup>a</sup>, segundo condição de saúde de mulheres de 20 a 49 anos residentes no estado de Alagoas, Brasil, 2014.

Variáveis	Total n (%)	ICE elevado <sup>a</sup>		RP (IC95%)	p <sup>b</sup>
		Ausência n (%)	Presença n (%)		
<b>Condição de saúde</b>					
Obesidade					
Não	2.235 (71,9)	1793 (76,8)	442 (57,0)	1	
Sim	874 (28,1)	540 (23,2)	334 (43,0)	1,93 (1,72 – 2,18)	<0,001
Percentual de gordura (%GC)					
<33%	1.677 (54,7)	1372 (59,6)	305 (39,9)	1	
≥33%	1.390 (45,3)	930 (40,4)	460 (69,1)	1,82 (1,60 – 2,06)	<0,001
Síndrome Metabólica					
Não	429 (54,7)	340 (57,9)	89 (45,2)	1	
Sim	355 (45,3)	247 (42,1)	108 (54,8)	1,47 (1,15-1,87)	0,002
Obesidade abdominal					
Não	1.264 (40,8)	1.027 (44,2)	237 (30,6)	1	
Sim	1.835 (59,2)	1.297 (55,8)	538 (69,4)	1,57 (1,37 – 1,79)	<0,001

<sup>a</sup> ICE elevado = ICE maior que percentil 75 (ICE > 1,028).

<sup>b</sup> Teste de Wald para heterogeneidade ou tendência linear.

**Tabela 4** – Características demográficas, antropométricas, níveis de pressão arterial e parâmetros bioquímicos, segundo a ocorrência de Índice PerímetroCefálico-para-estatura (IPCE) elevado<sup>a</sup> em mulheres de 20 a 49 anos residentes no estado de Alagoas, Brasil, 2014.

Variável	n	ICE elevado <sup>a</sup>				p <sup>b</sup>
		Não		Sim		
		Média ± DP	Mediana (P25;P75) [IC 95%]	Média ± DP	Mediana (P25;P75) [IC 95%]	
Idade	3109	34,42 ± 8,5	34 (27,0; 42,0) [34,1-34,8]	36,78 ± 8,4	38 (30,0; 44,0) [36,2-37,4]	<0,001**
Estatura	3109	158,81 ± 5,5	158,6 (155,0;162,4) [158,6-159,0]	151,98 ± 4,8	152,1 (148,7;155,1) [151,6-152,3]	<0,001**
Peso	3109	67,29 ± 14,3	65,5 (57,0;75,4) [667-67,9]	68,18 ± 14,8	66,8 (57,6; 77,1) [67,1-69,2]	0,100
IMC <sup>b</sup>	3109	26,65 ± 5,4	26,0 (22,9;29,6) [26,4-26,9]	29,43 ± 5,8	28,9 (25,3; 33,0) [29,0-29,8]	<0,001**
Perímetro cefálico	3109	53,80 ± 1,8	53,9 (52,7;55,0) [53,7;53,9]	55,37 ± 1,8	55,4 (53,3;56,4) [55,2;55,5]	<0,001**
Perímetro da cintura	3099	83,24±12,1	82,0 (74,4;90,8) [82,8-83,7]	87,32±12,6	86,5 (78,2;95,5) [86,4-88,2]	<0,001**
Percentual de Gordura <sup>c</sup>	3067	30,66±7,5	31,2 (25,6;36,0) [30,4-31,0]	34,37±6,8	34,8 (30,2;39,2) [33,9;34,9]	<0,001**
Parâmetros bioquímicos						
Glicemia	790	90,92 ± 17,7	88,0 (82,0;95,0) [89,5-92,4]	92,88 ± 26,1	88,0 (82,0;95,0) [89,2;96,5]	0,854
Triglicerídeos	790	128,82 ± 77,5	111,0(78,0;156,0) [122,6-135,1]	147,64 ± 87,5	122,0 (88,0;191,0) [135,5-159,8]	0,005**
HDL	787	41,52 ± 11,0	40,0 (34,0;49,0) [40,6-40,1]	41,47±12,6	39,0 (34,0;47,0) [39,7-43,2]	0,588
Pressão arterial sistólica	3102	120,42 ± 16,7	118,0 (109,0;128,0) [119,7-121,1]	124,17 ± 19,0	121,0 (111,0;132,3) [122,8-125,5]	<0,001**
Pressão arterial diastólica	3102	76,44 ± 11,3	75,0 (69,0; 82,5) [76,0-76,9]	78,69 ± 11,6	77,5 (70,5; 85,5) [77,9-79,5]	<0,001**

\* Teste de Mann-Whitney. \*\*significância para p<0,05.

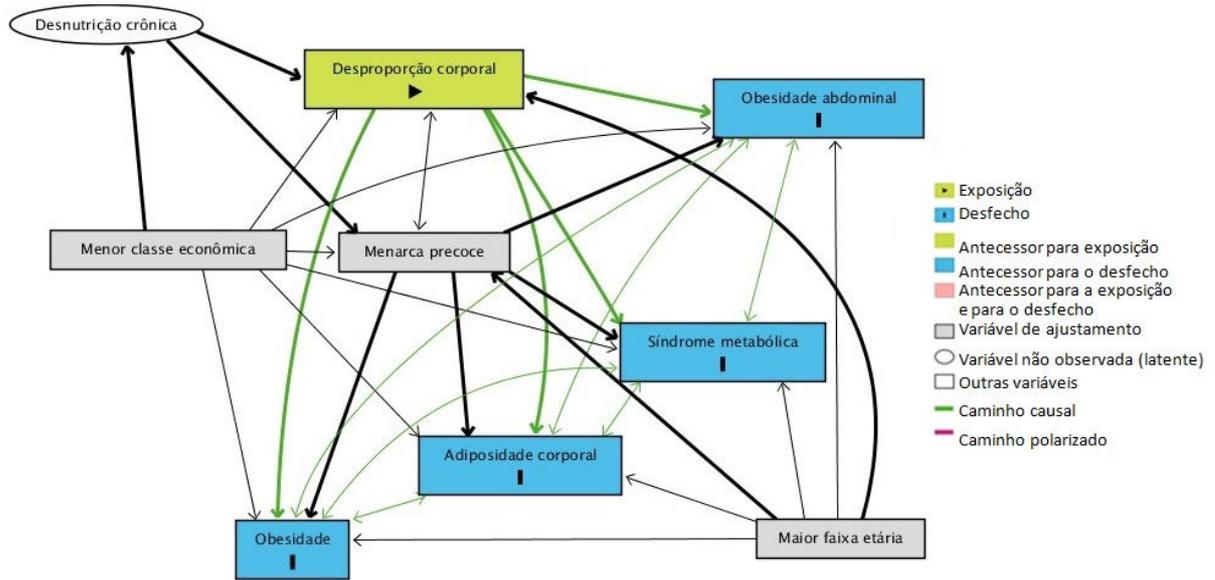
<sup>a</sup> ICE elevado = ICE maior que percentil 75 (ICE>1,028); <sup>b</sup> Índice de Massa Corporal; <sup>c</sup> Percentual de gordura estimado por análise de impedância bioelétrica.

**Tabela 5** – Análise multivariável por regressão de Poisson para estimativa das razões de prevalências (RP) brutas e ajustadas para ocorrência de Índice PerímetroCefálico-para-estatura (IPCE) elevado<sup>a</sup>, segundo modelo hierarquizado em mulheres de 20 a 49 anos residentes no estado de Alagoas, Brasil, 2014.

Variáveis	RP Bruta (IC 95%)	p*	RP ajustada (IC 95%) <sup>b</sup>	p*
<b>1º Nível</b>				
Faixa etária				
20 a 29 anos	1		1	
30 a 39 anos	1,30 (1,10-1,54)	0,002	1,35 (1,14-1,60)	0,001
40 a 49 anos	1,64 (1,40-1,93)	<0,001	1,73 (1,47-2,04)	<0,001
Classe econômica				
A e B (Alta)	1		1	
C (Média)	1,33 (1,01-1,74)	0,044	1,33 (1,02-1,76)	0,035
D e E (Baixa)	1,50 (1,15-1,75)	0,003	1,56 (1,20-2,03)	0,001
Escolaridade				
> 8 anos	1		-	
≤ 8 anos	1,32 (1,16-1,49)	<0,001	-	-
Raça (auto-declarada)				
Branco	1		-	
Preto	1,27 (0,97-1,66)	0,087	-	-
Pardos	1,03 (0,88-1,20)	0,724	-	-
Amarelos/ indígenas	1,07 (0,70-1,63)	0,746	-	-
Idade de menarca				
≥12 anos	1		1	
< 12 anos	1,17 (1,02– 1,35)	0,030	1,23 (1,07-1,41)	0,005
Usa serviço público de saúde				
Não	1		-	
Sim	1,25 (1,05-1,48)	0,013	-	-
<b>2º Nível</b>				
Tabagismo				
Não	1		-	
Sim (atual ou passado)	1,19 (1,04-1,37)	0,010	-	-

<sup>a</sup> ICE elevado = ICE maior que percentil 75 (ICE>1,028); <sup>b</sup>Regressão multivariável hierarquizada pela análise de Poisson para o ICE elevado (ICE maior que percentil 75).

Nota: os traços foram utilizados na tabela para indicar a perda de significância no modelo ajustado. \* **Significância para p<0,05.**



**Figura 1:** Gráfico acíclico direcionado, representando o modelo múltiplo hierarquizado, das relações de associação entre desnutrição no início da vida, para a obesidade, obesidade abdominal, adiposidade corporal e síndrome metabólica, ajustado para faixa etária, classe socioeconômica e menarca precoce em mulheres de 20 a 49 anos residentes no estado de Alagoas, Brasil, 2014.

Nota: A modelagem estrutural definiu como conjuntos de ajustes mínimos suficientes, os modelos contendo (4 covariáveis, 4 caminhos associativos e 4 desfechos possíveis) com independência para: Classe sócioeconômica, Faixa etária e Menarca precoce para estimar o efeito total da desproporção corporal na Obesidade, Obesidade abdominal, adiposidade e Síndrome metabólica.

**Tabela 6** – Estimativa do modelo de regressão de Poisson para a obesidade, obesidade abdominal, adiposidade e síndrome metabólica, bruta (bivariada) e múltiplo hierarquizado (ajustado)\*, em mulheres de 20 a 49 anos residentes no estado de Alagoas, Brasil, 2014.

Variáveis	RP Bruta (IC 95%)	Valor de p*	RP ajustada (IC 95%) <sup>a</sup>	Valor de p*
Obesidade				
Não	1		1	
Sim	1,85 (1,67 – 2,08)	<0,001	1,73 (1,55– 1,94)	<0,001
Percentual de gordura (%GC)				
<33%	1		1	
≥33%	1,49 (1,38 – 1,61)	<0,001	1,35 (1,26 – 1,46)	<0,001
Síndrome Metabólica <sup>b</sup>				
Não	1		1	
Sim	1,30 (1,11 – 1,53)	0,001	1,19 (1,03 – 1,40)	0,021
Obesidade abdominal				
Não	1		1	
Sim	1,24 (1,17 – 1,32)	<0,001	1,16 (1,09 – 1,22)	<0,001

<sup>a</sup> Regressão multivariável hierarquizada pela análise de Poisson para o desproporção corporal. <sup>b</sup> Para esse desfecho foi utilizado uma subamostra probabilística referente a ¼ da amostra inicial. \* Por se tratar de co-morbididades, admitindo o conjunto de ajustes mínimos através de modelagem estrutural DAG, o efeito da desproporção sobre cada desfecho foi ajustadas individualmente para as seguintes variáveis: classe econômica, faixa etária e idade de menarca menor que 12 anos.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização desta tese possibilitou identificar o comportamento da medida do perímetro cefálico em face da baixa estatura, problema que teve sua magnitude elevada entre as mulheres com desproporção da cabeça para própria estatura.

Ou seja, as mulheres desproporcionais (com elevador ICE), possuem menores estaturas quando comparadas às proporcionais, sugerindo que quanto mais severo foi o insulto no início da vida, maiores foram as consequências sobre o seu crescimento, especialmente, de forma mais intensa sobre a estatura que o perímetro cefálico.

Esse aumento encontrado corrobora com a hipótese de preservação do crescimento cerebral em face da desnutrição imposta no início da vida. Parece que, de forma cumulativa, o corpo experimenta adaptações para sobrevivência, e essas próprias adaptações podem apresentar-se de forma definitiva ao final do 2º ano de vida, coincidentemente, com o período de maior desenvolvimento cerebral.

Assim, coloca-se a adequação do uso do ICE para a identificação da desproporção corporal como um biomarcador dos efeitos adversos e cumulativos impostos pela desnutrição sofrida no início da vida, como aumento do risco para ocorrência da obesidade, obesidade abdominal, adiposidade corporal e síndrome metabólica.

Além disso, esse biomarcador também esteve associado à menor classe econômica, aumento da faixa etária e menarca precoce. Ou seja, acredita-se que a utilização desse novo indicador no contexto de situação de vulnerabilidade, poderá identificar grupos prioritários, tornando as ações em saúde pública mais efetivas no combate à obesidade de forma precoce, bem como discutir novas ações no contexto das políticas públicas.

Por fim, sugere-se a realização de estudos posteriores, na área de epidemiologia molecular, especialmente os epigenéticos, a fim de se ter uma maior avaliação dos mecanismos moleculares adjacentes, que podem estar associados a esse processo de desregulação metabólica.

## REFERÊNCIAS

ABDULRAZZAQ, Y. M.; NAGELKERKE, N.; MOUSSA, M. A. UAE population reference standard charts for body mass index and skinfold thickness, at ages 0-18 years. **Int J Food Sci Nutr**, v. 62, n. 7, p. 692-702, 2011.

ACHILIKE, I.; HAZUDA, H. P.; FOWLER, S. P.; AUNG, K.; LORENZO, C. Predicting the development of the metabolically healthy obese phenotype. **International journal of obesity (2005)**, v. 39, n. 2, p. 228-234, 2015.

ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists - Committee Opinion No 579: Definition of term pregnancy. **Obstet Gynecol**, v. 122, n. 5, p. 1139-1140, 2013.

ADA/CDA. Position of The American Dietetic Association and The Canadian Dietetic Association: Nutrition for physical fitness and athletic performance for adults. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 93, n. 6, p. 691-696, 1993.

AFSHIN, A.; FOROUZANFAR, M. H.; REITSMA, M. B.; SUR, P.; ESTEP, K.; LEE, A.; MARCZAK, L.; MOKDAD, A. H.; MORADI-LAKEH, M.; NAGHAVI, M.; SALAMA, J. S.; VOS, T.; ABATE, K. H.; ABBAFATI, C.; AHMED, M. B.; AL-ALY, Z.; ALKERWI, A.; AL-RADDADI, R.; AMARE, A. T.; AMBERBIR, A.; AMEGAH, A. K.; AMINI, E.; AMROCK, S. M.; ANJANA, R. M.; ARNLOV, J.; ASAYESH, H.; BANERJEE, A.; BARAC, A.; BAYE, E.; BENNETT, D. A.; BEYENE, A. S.; BIADGILIGN, S.; BIRYUKOV, S.; BJERTNESS, E.; BONEYA, D. J.; CAMPOS-NONATO, I.; CARRERO, J. J.; CECILIO, P.; CERCY, K.; CIOBANU, L. G.; CORNABY, L.; DAMTEW, S. A.; DANDONA, L.; DANDONA, R.; DHARMARATNE, S. D.; DUNCAN, B. B.; ESHRATI, B.; ESTEGHAMATI, A.; FEIGIN, V. L.; FERNANDES, J. C.; FURST, T.; GEBREHIWOT, T. T.; GOLD, A.; GONA, P. N.; GOTO, A.; HABTEWOLD, T. D.; HADUSH, K. T.; HAFEZI-NEJAD, N.; HAY, S. I.; HORINO, M.; ISLAMI, F.; KAMAL, R.; KASAEIAN, A.; KATIKIREDDI, S. V.; KENGNE, A. P.; KESAVACHANDRAN, C. N.; KHADER, Y. S.; KHANG, Y. H.; KHUBCHANDANI, J.; KIM, D.; KIM, Y. J.; KINFU, Y.; KOSEN, S.; KU, T.; DEFO, B. K.; KUMAR, G. A.; LARSON, H. J.; LEINSALU, M.; LIANG, X.; LIM, S. S.; LIU, P.; LOPEZ, A. D.; LOZANO, R.; MAJEED, A.; MALEKZADEH, R.; MALTA, D. C.; MAZIDI, M.; MCALINDEN, C.; MCGARVEY, S. T.; MENGISTU, D. T.; MENSAH, G. A.; MENSINK, G. B. M.; MEZGEBE, H. B.; MIRRAKHIMOV, E. M.; MUELLER, U. O.; NOUBIAP, J. J.; OBERMEYER, C. M.; OGBO, F. A.; OWOLABI, M. O.; PATTON, G. C.; POURMALEK, F.; QORBANI, M.; RAFAY, A.; RAI, R. K.; RANABHAT, C. L.; REINIG, N.; SAFIRI, S.; SALOMON, J. A.; SANABRIA, J. R.; SANTOS, I. S.; SARTORIUS, B.; SAWHNEY, M.; SCHMIDHUBER, J.; SCHUTTE, A. E.; SCHMIDT, M. I.; SEPANLOU, S. G.; SHAMSIZADEH, M.; SHEIKHBAHAEI, S.; SHIN, M. J.; SHIRI, R.; SHIUE, I.; ROBA, H. S.; SILVA, D. A. S.; SILVERBERG, J. I.; SINGH, J. A.; STRANGES, S.; SWAMINATHAN, S.; TABARES-SEISDEDOS, R.; TADESE, F.; TEDLA, B. A.; TEGEGNE, B. S.; TERKAWI, A. S.; THAKUR, J. S.; TONELLI, M.; TOPOR-MADRY, R.; TYROVOLAS, S.; UKWAJA, K. N.; UTHMAN, O. A.; VAEZGHASEMI, M.; VASANKARI, T.; VLASSOV, V. V.; VOLLSET, S. E.; WEIDERPASS, E.; WERDECKER, A.; WESANA, J.; WESTERMAN, R.; YANO, Y.; YONEMOTO, N.; YONGA, G.; ZAIDI, Z.; ZENEBE, Z. M.; ZIPKIN, B.; MURRAY, C. J. L. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. **N Engl J Med**, v. 377, n. 1, p. 13-27, 2017.

AGAY-SHAY, K.; RUDOLF, M.; RUBIN, L.; HAKLAI, Z.; GROTTTO, I. Trends in Fetal Growth Between 2000 to 2014 in Singleton Live Births from Israel. **Sci Rep**, v. 8, n. 1, p. 1089, 2018.

AGGARWAL, B.; JAIN, V. Obesity in Children: Definition, Etiology and Approach. **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 85, n. 6, p. 463-471, 2018.

AGUILAR-SALINAS, C. A.; VIVEROS-RUIZ, T. Recent advances in managing/understanding the metabolic syndrome. **F1000Research**, v. 8, n., p. F1000 Faculty Rev-1370, 2019.

AGYEMANG, C.; MEEKS, K.; BEUNE, E.; OWUSU-DABO, E.; MOCKENHAUPT, F. P.; ADDO, J.; DE GRAFT AIKINS, A.; BAHENDEKA, S.; DANQUAH, I.; SCHULZE, M. B.; SPRANGER, J.; BURR, T.; AGYEI-BAFFOUR, P.; AMOAH, S. K.; GALBETE, C.; HENNEMAN, P.; KLIPSTEIN-GROBUSCH, K.; NICOLAOU, M.; ADEYEMO, A.; VAN STRAALLEN, J.; SMEETH, L.; STRONKS, K. Obesity and type 2 diabetes in sub-Saharan Africans - Is the burden in today's Africa similar to African migrants in Europe? The RODAM study. **BMC medicine**, v. 14, n. 1, p. 166-166, 2016.

AHA/ACC/TOS. Executive summary: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society published by the Obesity Society and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Based on a systematic review from the The Obesity Expert Panel, 2013. **Obesity (Silver Spring)**, v. 22 Suppl 2, n., p. S5-39, 2014.

AL SALMI, I.; FA, M. S.; HANNAWI, S. Birth weight, gestational age, and blood pressure: Early life management strategy and population health perspective. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, v. 30, n. 2, p. 299-308, 2019.

ALBERTI, K.; ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z.; CLEEMAN, J. I.; DONATO, K. A.; FRUCHART, J.-C.; JAMES, W. P. T.; LORIA, C. M.; SMITH JR, S. C. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640-1645, 2009.

ALBERTI, K. G. M. M.; ZIMMET, P.; SHAW, J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. **The Lancet**, v. 366, n. 9491, p. 1059-1062, 2005.

ALBUQUERQUE, D.; STICE, E.; RODRIGUEZ-LOPEZ, R.; MANCO, L.; NOBREGA, C. Current review of genetics of human obesity: from molecular mechanisms to an evolutionary perspective. **Mol Genet Genomics**, v. 290, n. 4, p. 1191-1221, 2015.

ALMEIDA, J. B.; KIAN, K. O.; LIMA, R. C.; SOUZA, M. C. Total and Abdominal Adiposity and Hypertension in Indigenous Women in Midwest Brazil. **PLoS One**, v. 11, n. 6, p. e0155528, 2016.

ALVES, J. F.; BRITTO, R. P.; FERREIRA, H. S.; SAWAYA, A. L.; FLORENCIO, T. M. Evolution of the biochemical profile of children treated or undergoing treatment for moderate or severe stunting: consequences of metabolic programming? **J Pediatr (Rio J)**, v. 90, n. 4, p. 356-362, 2014.

AMUGSI, D. A.; DIMBUENE, Z. T.; MBERU, B.; MUTHURI, S.; EZEH, A. C. Prevalence and time trends in overweight and obesity among urban women: an analysis of demographic and health surveys data from 24 African countries, 1991-2014. **BMJ Open**, v. 7, n. 10, p. e017344, 2017.

ANJOS, L. A. Índice de massa corporal (massa corporal. estatura-2) como indicador do estado nutricional de adultos: revisão da literatura. **Revista de Saúde Pública**, v. 26, n., p. 431-436, 1992.

ANSARIMOGHADDAM, A.; ADINEH, H. A.; ZAREBAN, I.; IRANPOUR, S.; HOSSEINZADEH, A.; KH, F. Prevalence of metabolic syndrome in Middle-East countries: Meta-analysis of cross-sectional studies. **Diabetes Metab Syndr**, v. 12, n. 2, p. 195-201, 2018.

APOVIAN, C. M. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. **Am J Manag Care**, v. 22, n. 7 Suppl, p. s176-185, 2016.

APPLETON, S. L.; SEABORN, C. J.; VISVANATHAN, R.; HILL, C. L.; GILL, T. K.; TAYLOR, A. W.; ADAMS, R. J.; NORTH WEST ADELAIDE HEALTH STUDY, T. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. **Diabetes Care**, v. 36, n. 8, p. 2388-2394, 2013.

ARAUJO, L. B. D.; MÉLO, T. R.; ISRAEL, V. L. Low birth weight, family income and paternal absence as risk factors in neuropsychomotor development. **Journal of Human Growth and Development**, v. 27, n. 3, p. 272-280, 2017.

ARENDS, N. J. T.; BOONSTRA, V. H.; HOKKEN-KOELEGA, A. C. S. Head Circumference and Body Proportions Before and During Growth Hormone Treatment in Short Children Who Were Born Small for Gestational Age. **Pediatrics**, v. 114, n. 3, p. 683-690, 2004.

ASCHNER, P. Metabolic syndrome as a risk factor for diabetes. **Expert Rev Cardiovasc Ther**, v. 8, n. 3, p. 407-412, 2010.

ASVANARUNAT, E. Outcomes of gestational weight gain outside the Institute of Medicine Guidelines. **J Med Assoc Thai**, v. 97, n. 11, p. 1119-1125, 2014.

AYATOLLAHI, S. M.; SHAYAN, Z. Head circumference standards for school children of Shiraz, Iran. **J Trop Pediatr**, v. 52, n. 6, p. 406-410, 2006.

BABAI, M. A.; ARASTEH, P.; HADIBARHAGHTALAB, M.; NAGHIZADEH, M. M.; SALEHI, A.; ASKARI, A.; HOMAYOUNFAR, R. Defining a BMI Cut-Off Point for the Iranian Population: The Shiraz Heart Study. **PLoS One**, v. 11, n. 8, p. e0160639-e0160639, 2016.

BADYAEV, A. V. Maternal effects as generators of evolutionary change: a reassessment. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1133, n., p. 151-161, 2008.

BARKER, D. J.; OSMOND, C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. **Lancet**, v. 1, n. 8489, p. 1077-1081, 1986.

BARKER, D. J.; BULL, A. R.; OSMOND, C.; SIMMONDS, S. J. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. **BMJ : British Medical Journal**, v. 301, n. 6746, p. 259-262, 1990.

BARKER, D. J.; OSMOND, C.; SIMMONDS, S. J.; WIELD, G. A. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. **BMJ : British Medical Journal**, v. 306, n. 6875, p. 422-426, 1993.

BARKER, D. J. The developmental origins of chronic adult disease. **Acta Paediatr Suppl**, v. 93, n. 446, p. 26-33, 2004.

BARKER, D. J.; GELOW, J.; THORNBURG, K.; OSMOND, C.; KAJANTIE, E.; ERIKSSON, J. G. The early origins of chronic heart failure: impaired placental growth and initiation of insulin resistance in childhood. **Eur J Heart Fail**, v. 12, n. 8, p. 819-825, 2010.

BARKER, D. J. P.; GODFREY, K. M.; OSMOND, C.; BULL, A. The relation of fetal length, ponderal index and head circumference to blood pressure and the risk of hypertension in adult life. **Paediatr Perinat Epidemiol**, v. 6, n. 1, p. 35-44, 1992.

BARKER, D. J. P.; GODFREY, K. M.; GLUCKMAN, P. D.; HARDING, J. E.; OWENS, J. A.; ROBINSON, J. S. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. **The Lancet**, v. 341, n. 8850, p. 938-941, 1993.

BARKER, D. J. P. **Mothers, babies and disease in later life**: BMJ Pub. Group, 1994. 180-180 p.

BARKER, D. J. P. Obesity and early life. **Obesity Reviews**, v. 8, n. s1, p. 45-49, 2007.

BARKER, D. J. P.; OSMOND, C.; KAJANTIE, E.; ERIKSSON, J. G. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. **Ann Hum Biol**, v. 36, n. 5, p. 445-458, 2009.

BARKER, D. J. P. Developmental origins of chronic disease. **Public Health**, v. 126, n. 3, p. 185-189, 2012.

BARKER, M.; ROBINSON, S.; OSMOND, C.; BARKER, D. Birth weight and body fat distribution in adolescent girls. **Arch Dis Child**, v. 77, n. 5, p. 381-383, 1997.

BARROSO, T. A.; MARINS, L. B.; ALVES, R.; GONÇALVES, A. C. S.; BARROSO, S. G.; ROCHA, G. D. S. Association of Central Obesity with The Incidence of Cardiovascular Diseases and Risk Factors. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 30, n., p. 416-424, 2017.

BARTHOLOMEUSZ, H. H.; COURCHESNE, E.; KARNS, C. M. Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children, and adults. **Neuropediatrics**, v. 33, n. 5, p. 239-241, 2002.

BASSO, O.; WILCOX, A. J.; WEINBERG, C. R. Birth Weight and Mortality: Causality or Confounding? **Am J Epidemiol**, v. 164, n. 4, p. 303-311, 2006.

BASTERRA-GORTARI, F. J.; BES-RASTROLLO, M.; RUIZ-CANELA, M.; GEA, A.; MARTINEZ-GONZALEZ, M. A. Prevalence of obesity and diabetes in Spanish adults 1987-2012. **Med Clin (Barc)**, v. 148, n. 6, p. 250-256, 2017.

BATISTA FILHO, M.; RISSIN, A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n., p. S181-S191, 2003.

BAUER, M. K.; HARDING, J. E.; BASSETT, N. S.; BREIER, B. H.; OLIVER, M. H.; GALLAHER, B. H.; EVANS, P. C.; WOODALL, S. M.; GLUCKMAN, P. D. Fetal growth and placental function. **Mol Cell Endocrinol**, v. 140, n. 1-2, p. 115-120, 1998.

BELFORT, G. P.; SANTOS, M. M. A. D. S.; PESSOA, L. D. S.; DIAS, J. R.; HEIDELMANN, S. P.; SAUNDERS, C. Determinantes do baixo peso ao nascer em filhos de adolescentes: uma análise hierarquizada. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n., p. 2609-2620, 2018.

BELL, R. Trends in birthweight in the north of England. **Hum Fertil (Camb)**, v. 11, n. 1, p. 1-8, 2008.

BERGVALL, N.; LINDAM, A.; PAWITAN, Y.; LICHTENSTEIN, P.; CNATTINGIUS, S.; ILIADOU, A. Importance of familial factors in associations between offspring birth weight and parental risk of type-2 diabetes. **Int J Epidemiol**, v. 37, n. 1, p. 185-192, 2008.

BERNARDI, J. R.; GOLDANI, M. Z.; PINHEIRO, T. V.; GUIMARÃES, L. S. P.; BETTIOL, H.; DA SILVA, A. A. M.; BARBIERI, M. A. Gender and social mobility modify the effect of birth weight on total and central obesity. **Nutrition Journal**, v. 16, n. 1, p. 38, 2017.

BLACK, M. M.; WALKER, S. P.; FERNALD, L. C. H.; ANDERSEN, C. T.; DIGIROLAMO, A. M.; LU, C.; MCCOY, D. C.; FINK, G.; SHAWAR, Y. R.; SHIFFMAN, J.; DEVERCELLI, A. E.; WODON, Q. T.; VARGAS-BARÓN, E.; GRANTHAM-MCGREGOR, S. Early childhood development coming of age: science through the life course. **The Lancet**, v. 389, n. 10064, p. 77-90, 2017.

BLACK, R. E.; VICTORA, C. G.; WALKER, S. P.; BHUTTA, Z. A.; CHRISTIAN, P.; DE ONIS, M.; EZZATI, M.; GRANTHAM-MCGREGOR, S.; KATZ, J.; MARTORELL, R.; UAUY, R. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. **Lancet**, v. 382, n. 9890, p. 427-451, 2013.

BLUHER, M. The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. **Curr Opin Lipidol**, v. 21, n. 1, p. 38-43, 2010.

BOERSMA, B.; WIT, J. M. Catch-up growth. **Endocr Rev**, v. 18, n. 5, p. 646-661, 1997.

BOGIN, B.; VARELA-SILVA, M. I. Leg length, proportion, health and beauty: a review. **Anthropol Anz**, v. 67, n. 4, p. 439-459, 2009.

BOL, V. V.; DELATTRE, A. I.; REUSENS, B.; RAES, M.; REMACLE, C. Forced catch-up growth after fetal protein restriction alters the adipose tissue gene expression program leading to obesity in adult mice. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 297, n. 2, p. R291-299, 2009.

BOO, N. Y.; JAMLI, F. M. Short duration of skin-to-skin contact: effects on growth and breastfeeding. **J Paediatr Child Health**, v. 43, n. 12, p. 831-836, 2007.

BOZZETTO, L.; PRINSTER, A.; MANCINI, M.; GIACCO, R.; DE NATALE, C.; SALVATORE, M.; RICCARDI, G.; RIVELLESE, A. A.; ANNUZZI, G. Liver fat in obesity: role of type 2 diabetes mellitus and adipose tissue distribution. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 41, n. 1, p. 39-44, 2011.

BRANDS, B.; DEMMELMAIR, H.; KOLETZKO, B.; PROJECT, F. T. E. How growth due to infant nutrition influences obesity and later disease risk. **Acta Paediatrica**, v. 103, n. 6, p. 578-585, 2014.

BRAULIO, V. B.; FURTADO, V. C. S.; SILVEIRA, M. D. G.; FONSECA, M. H.; OLIVEIRA, J. E. Comparison of body composition methods in overweight and obese Brazilian women. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 54, n., p. 398-405, 2010.

BRAY, G. A.; CHAMPAGNE, C. M. Obesity and the Metabolic Syndrome: implications for dietetics practitioners. **J Am Diet Assoc**, v. 104, n. 1, p. 86-89, 2004.

BRITTO, P. R.; UNICEF - UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND. **Early Moments Matter for Every Child**: ERIC, 2017

BROWN, A. S.; GYLLENBERG, D.; HINKKA-YLI-SALOMÄKI, S.; SOURANDER, A.; MCKEAGUE, I. W. Altered growth trajectory of head circumference during infancy and schizophrenia in a National Birth Cohort. **Schizophrenia research**, v. 182, n., p. 115-119, 2017.

BUCHHOLZ, A. C.; BARTOK, C.; SCHOELLER, D. A. The Validity of Bioelectrical Impedance Models in Clinical Populations. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 19, n. 5, p. 433-446, 2004.

BUENO, N. B.; FLORÊNCIO, T. T.; CAVALCANTE, F. A.; LINS, I. L.; CLEMENTE, A. G.; SAWAYA, A. L. Higher central fat and poor self-body image in short-stature overweight/obese women living in Brazilian shantytowns. **PeerJ**, v. 4, n., p. e2547-e2547, 2016.

BUKOWSKI, R.; SMITH, G. C. S.; MALONE, F. D.; BALL, R. H.; NYBERG, D. A.; COMSTOCK, C. H.; HANKINS, G. D. V.; BERKOWITZ, R. L.; GROSS, S. J.; DUGOFF, L.; CRAIGO, S. D.; TIMOR-TRITSCH, I. E.; CARR, S. R.; WOLFE, H. M.; D'ALTON, M. E.; CONSORTIUM, F. R. Fetal growth in early pregnancy and risk of delivering low birth weight infant: prospective cohort study. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 334, n. 7598, p. 836-836, 2007.

- CAÇOLA, P.; BOBBIO, T. G. Baixo peso ao nascer e alterações no desenvolvimento motor: a realidade atual. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 28, n. 1, p. 70-76, 2010.
- CAMHI, S. M.; BRAY, G. A.; BOUCHARD, C.; GREENWAY, F. L.; JOHNSON, W. D.; NEWTON, R. L.; RAVUSSIN, E.; RYAN, D. H.; SMITH, S. R.; KATZMARZYK, P. T. The relationship of waist circumference and BMI to visceral, subcutaneous, and total body fat: sex and race differences. **Obesity (Silver Spring)**, v. 19, n. 2, p. 402-408, 2011.
- CAMINHA, T. C. S.; FERREIRA, H. S.; COSTA, N. S.; NAKANO, R. P.; CARVALHO, R. E. S.; XAVIER, A. F. S. J.; ASSUNÇÃO, M. L. Waist-to-height ratio is the best anthropometric predictor of hypertension: A population-based study with women from a state of northeast of Brazil. **Medicine (Baltimore)**, v. 96, n. 2, p. e5874, 2017.
- CAMPBELL, B. A. Utilizing sonography to follow fetal growth. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v. 25, n. 3, p. 597-607, 1998.
- CAMPBELL, S.; THOMS, A. Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 84, n. 3, p. 165-174, 1977.
- CANON-MONTANEZ, W.; SANTOS, A. B. S.; NUNES, L. A.; PIRES, J. C. G.; FREIRE, C. M. V.; RIBEIRO, A. L. P.; MILL, J. G.; BESSEL, M.; DUNCAN, B. B.; SCHMIDT, M. I.; FOPPA, M. Central Obesity is the Key Component in the Association of Metabolic Syndrome With Left Ventricular Global Longitudinal Strain Impairment. **Rev Esp Cardiol (Engl Ed)**, v. 71, n. 7, p. 524-530, 2018.
- CATENA, A.; MARTÍNEZ-ZALDÍVAR, C.; DIAZ-PIEDRA, C.; TORRES-ESPÍNOLA, F. J.; BRANDI, P.; PÉREZ-GARCÍA, M.; DECSI, T.; KOLETZKO, B.; CAMPOY, C. On the relationship between head circumference, brain size, prenatal long-chain PUFA/5-methyltetrahydrofolate supplementation and cognitive abilities during childhood. **British Journal of Nutrition**, v., n., p. 1-9, 2017.
- CHAVES, V. E.; JUNIOR, F. M.; BERTOLINI, G. L. The metabolic effects of growth hormone in adipose tissue. **Endocrine**, v. 44, n. 2, p. 293-302, 2013.
- CHEONG, J. L.; HUNT, R. W.; ANDERSON, P. J.; HOWARD, K.; THOMPSON, D. K.; WANG, H. X.; BEAR, M. J.; INDER, T. E.; DOYLE, L. W. Head growth in preterm infants: correlation with magnetic resonance imaging and neurodevelopmental outcome. **Pediatrics**, v. 121, n. 6, p. e1534-1540, 2008.
- CHIAVAROLI, V.; CASTORANI, V.; GUIDONE, P.; DERRAIK, J. G.; LIBERATI, M.; CHIARELLI, F.; MOHN, A. Incidence of infants born small- and large-for-gestational-age in an Italian cohort over a 20-year period and associated risk factors. **Ital J Pediatr**, v. 42, n., p. 42, 2016.
- CHO, L. W. Metabolic syndrome. **Singapore Med J**, v. 52, n. 11, p. 779-785, 2011.
- CHO, W. K.; SUH, B.-K. Catch-up growth and catch-up fat in children born small for gestational age. **Korean journal of pediatrics**, v. 59, n. 1, p. 1-7, 2016.

CHOOI, Y. C.; DING, C.; MAGKOS, F. The epidemiology of obesity. **Metabolism**, v. 92, n., p. 6-10, 2019.

CHOWDHURY, M. Z. I.; ANIK, A. M.; FARHANA, Z.; BRISTI, P. D.; ABU AL MAMUN, B. M.; UDDIN, M. J.; FATEMA, J.; AKTER, T.; TANI, T. A.; RAHMAN, M.; TURIN, T. C. Prevalence of metabolic syndrome in Bangladesh: a systematic review and meta-analysis of the studies. **BMC Public Health**, v. 18, n. 1, p. 308-308, 2018.

CIAMPA, P. J.; KUMAR, D.; BARKIN, S. L.; SANDERS, L. M.; YIN, H. S.; PERRIN, E. M.; ROTHMAN, R. L. Interventions aimed at decreasing obesity in children younger than 2 years: a systematic review. **Archives of pediatrics & adolescent medicine**, v. 164, n. 12, p. 1098-1104, 2010.

CIANFARANI, S.; GEREMIA, C.; SCOTT, C. D.; GERMANI, D. Growth, IGF system, and cortisol in children with intrauterine growth retardation: is catch-up growth affected by reprogramming of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? **Pediatr Res**, v. 51, n. 1, p. 94-99, 2002.

COELHO, A. V. C.; CROVELLA, S. Microcephaly Prevalence in Infants Born to Zika Virus-Infected Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 8, p. 1714, 2017.

COLLABORATORS, G. B. D. O.; AFSHIN, A.; FOROUZANFAR, M. H.; REITSMA, M. B.; SUR, P.; ESTEP, K.; LEE, A.; MARCZAK, L.; MOKDAD, A. H.; MORADI-LAKEH, M.; NAGHAVI, M.; SALAMA, J. S.; VOS, T.; ABATE, K. H.; ABBAFATI, C.; AHMED, M. B.; AL-ALY, Z.; ALKERWI, A. A.; AL-RADDADI, R.; AMARE, A. T.; AMBERBIR, A.; AMEGAH, A. K.; AMINI, E.; AMROCK, S. M.; ANJANA, R. M.; ÄRNLÖV, J.; ASAYESH, H.; BANERJEE, A.; BARAC, A.; BAYE, E.; BENNETT, D. A.; BEYENE, A. S.; BIADGILIGN, S.; BIRYUKOV, S.; BJERTNESS, E.; BONEYA, D. J.; CAMPOS-NONATO, I.; CARRERO, J. J.; CECILIO, P.; CERCY, K.; CIOBANU, L. G.; CORNABY, L.; DAMTEW, S. A.; DANDONA, L.; DANDONA, R.; DHARMARATNE, S. D.; DUNCAN, B. B.; ESHRATI, B.; ESTEGHAMATI, A.; FEIGIN, V. L.; FERNANDES, J. C.; FÜRST, T.; GEBREHIWOT, T. T.; GOLD, A.; GONA, P. N.; GOTO, A.; HABTEWOLD, T. D.; HADUSH, K. T.; HAFEZI-NEJAD, N.; HAY, S. I.; HORINO, M.; ISLAMI, F.; KAMAL, R.; KASAEIAN, A.; KATIKIREDDI, S. V.; KENGNE, A. P.; KESAVACHANDRAN, C. N.; KHADER, Y. S.; KHANG, Y.-H.; KHUBCHANDANI, J.; KIM, D.; KIM, Y. J.; KINFU, Y.; KOSEN, S.; KU, T.; DEFO, B. K.; KUMAR, G. A.; LARSON, H. J.; LEINSALU, M.; LIANG, X.; LIM, S. S.; LIU, P.; LOPEZ, A. D.; LOZANO, R.; MAJEED, A.; MALEKZADEH, R.; MALTA, D. C.; MAZIDI, M.; MCALINDEN, C.; MCGARVEY, S. T.; MENGISTU, D. T.; MENSAH, G. A.; MENSINK, G. B. M.; MEZGEBE, H. B.; MIRRAKHIMOV, E. M.; MUELLER, U. O.; NOUBIAP, J. J.; OBERMEYER, C. M.; OGBO, F. A.; OWOLABI, M. O.; PATTON, G. C.; POURMALEK, F.; QORBANI, M.; RAFAY, A.; RAI, R. K.; RANABHAT, C. L.; REINIG, N.; SAFIRI, S.; SALOMON, J. A.; SANABRIA, J. R.; SANTOS, I. S.; SARTORIUS, B.; SAWHNEY, M.; SCHMIDHUBER, J.; SCHUTTE, A. E.; SCHMIDT, M. I.; SEPANLOU, S. G.; SHAMSIZADEH, M.; SHEIKHBAHA EI, S.; SHIN, M.-J.; SHIRI, R.; SHIUE, I.; ROBA, H. S.; SILVA, D. A. S.; SILVERBERG, J. I.; SINGH, J. A.; STRANGES, S.; SWAMINATHAN, S.; TABARÉS-SEISDEDOS, R.; TADESE, F.; TEDLA, B. A.; TEGEGNE, B. S.; TERKAWI, A. S.; THAKUR, J. S.; TONELLI, M.; TOPOR-MADRY, R.; TYROVOLAS, S.; UKWAJA, K. N.; UTHMAN, O. A.; VAEZGHASEMI, M.;

VASANKARI, T.; VLASSOV, V. V.; VOLLSET, S. E.; WEIDERPASS, E.; WERDECKER, A.; WESANA, J.; WESTERMAN, R.; YANO, Y.; YONEMOTO, N.; YONGA, G.; ZAIDI, Z.; ZENEBE, Z. M.; ZIPKIN, B.; MURRAY, C. J. L. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. **The New England journal of medicine**, v. 377, n. 1, p. 13-27, 2017.

CONRADT, E.; ADKINS, D. E.; CROWELL, S. E.; RABY, K. L.; DIAMOND, L. M.; ELLIS, B. Incorporating epigenetic mechanisms to advance fetal programming theories. **Development and psychopathology**, v. 30, n. 3, p. 807-824, 2018.

COPPACK, S. W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. **Proc Nutr Soc**, v. 60, n. 3, p. 349-356, 2001.

CORNELIO-NIETO, J. Efectos de la desnutrición proteicoenergética en el sistema nervioso central del niño. **Revista de Neurología**, v. 44, n. Supl 2, p. 71-74, 2007.

CORREIA-BRANCO, A.; KEATING, E.; MARTEL, F. Maternal Undernutrition and Fetal Developmental Programming of Obesity: The Glucocorticoid Connection. **Reproductive Sciences**, v. 22, n. 2, p. 138-145, 2014.

COSTA-SILVA, J. H.; SIMOES-ALVES, A. C.; FERNANDES, M. P. Developmental Origins of Cardiometabolic Diseases: Role of the Maternal Diet. **Front Physiol**, v. 7, n., p. 504, 2016.

COUNCIL, N. R. **Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines**: National Academies Press, 2010

CUSICK, S.; GEORGIEFF, M. **The first 1, 000 days of life: the brain's window of opportunity**: secondary title: Unicef Office of Research-Innocenti Florence, 2016.

D'ERCOLE, A. J.; DAI, Z.; XING, Y.; BONEY, C.; WILKIE, M. B.; LAUDER, J. M.; HAN, V. K.; CLEMMONS, D. R. Brain growth retardation due to the expression of human insulin like growth factor binding protein-1 in transgenic mice: an in vivo model for the analysis of igf function in the brain. **Brain Res Dev Brain Res**, v. 82, n. 1-2, p. 213-222, 1994.

DANIELS, S. R. The Barker hypothesis revisited. **J Pediatr**, v. 173, n., p. 1-3, 2016.

DATTA BANIK, S.; DAS, S. Body mass index and body adiposity index in relation to percent body fat: a study in adult men of three endogamous groups of South Bengal. **Homo**, v. 66, n. 1, p. 90-99, 2015.

DAVEY SMITH, G.; HYPPÖNEN, E.; POWER, C.; LAWLOR, D. A. Offspring Birth Weight and Parental Mortality: Prospective Observational Study and Meta-Analysis. **Am J Epidemiol**, v. 166, n. 2, p. 160-169, 2007.

DAY, C. Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology. **Diabetes and Vascular Disease Research**, v. 4, n. 1, p. 32-38, 2007.

DE BOO, H. A.; HARDING, J. E. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 46, n. 1, p. 4-14, 2006.

DE LORENZO, A.; BIANCHI, A.; MARONI, P.; IANNARELLI, A.; DI DANIELE, N.; IACOPINO, L.; DI RENZO, L. Adiposity rather than BMI determines metabolic risk. **International Journal of Cardiology**, v. 166, n. 1, p. 111-117, 2013.

DE SOUZA BURIOL, V. C.; HIRAKATA, V.; GOLDANI, M. Z.; DA SILVA, C. H. Temporal evolution of the risk factors associated with low birth weight rates in Brazilian capitals (1996-2011). **Popul Health Metr**, v. 14, n., p. 15, 2016.

DENG, H. Z.; LI, Y. H.; SU, Z.; MA, H. M.; HUANG, Y. F.; CHEN, H. S.; DU, M. L. Association between height and weight catch-up growth with insulin resistance in pre-pubertal Chinese children born small for gestational age at two different ages. **Eur J Pediatr**, v. 170, n. 1, p. 75-80, 2011.

DESPRÉS, J.-P.; LEMIEUX, I.; BERGERON, J.; PIBAROT, P.; MATHIEU, P.; LAROSE, E.; RODÉS-CABAU, J.; BERTRAND OLIVIER, F.; POIRIER, P. Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 28, n. 6, p. 1039-1049, 2008.

DESPRÉS, J. P. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? **Annals of Medicine**, v. 38, n. 1, p. 52-63, 2006.

DOBBING, J.; SANDS, J. Quantitative growth and development of human brain. **Arch Dis Child**, v. 48, n. 10, p. 757-767, 1973.

DOLAN, M. S.; SORKIN, J. D.; HOFFMAN, D. J. Birth Weight Is Inversely Associated With Central Adipose Tissue in Healthy Children and Adolescents. **Obesity**, v. 15, n. 6, p. 1600-1608, 2007.

DONZEAU, A.; BOUHOURS-NOUET, N.; FAUCHARD, M.; DECREQUY, A.; MATHIEU, E.; BOUX DE CASSON, F.; GASCOIN, G.; COUTANT, R. Birth Weight Is Associated With the IGF-1 Response to GH in Children: Programming of the Anabolic Action of GH? **J Clin Endocrinol Metab**, v. 100, n. 8, p. 2972-2978, 2015.

DÖRNER, G. Environment Dependent Brain Organization and Neuroendocrine, Neurovegetative and Neuronal Behavioral Functions. In: Swaab, D. F. e Schädé, J. P. (Ed.). **Progress in Brain Research**: Elsevier, 1974. v.41, p.221-237.  
DUBOIS, L.; OHM KYVIK, K.; GIRARD, M.; TATONE-TOKUDA, F.; PERUSSE, D.; HJELMBORG, J.; SKYTTE, A.; RASMUSSEN, F.; WRIGHT, M. J.; LICHTENSTEIN, P.; MARTIN, N. G. Genetic and environmental contributions to weight, height, and BMI from birth to 19 years of age: an international study of over 12,000 twin pairs. **PLoS One**, v. 7, n. 2, p. e30153, 2012.

DYER, J. S.; ROSENFELD, C. R. Metabolic imprinting by prenatal, perinatal, and postnatal overnutrition: a review. **Semin Reprod Med**, v. 29, n. 3, p. 266-276, 2011.

ECKEL, N.; LI, Y.; KUXHAUS, O.; STEFAN, N.; HU, F. B.; SCHULZE, M. B. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 6, n. 9, p. 714-724, 2018.

EFTEKHARZADEH, A.; ASGHARI, G.; SERAHATI, S.; HOSSEINPANAH, F.; AZIZI, A.; BARZIN, M.; MIRMIRAN, P.; AZIZI, F. Predictors of incident obesity phenotype in nonobese healthy adults. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 47, n. 5, p. 357-365, 2017.

EICKEMBERG, M.; OLIVEIRA, C. C. D.; ANNA KARLA CARNEIRO, R.; SAMPAIO, L. R. Bioimpedância elétrica e sua aplicação em avaliação nutricional. **Revista de Nutrição**, v. 24, n., p. 873-882, 2011.

ENGIN, A. The Pathogenesis of Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation. In: Engin, A. B. e Engin, A. (Ed.). **Obesity and Lipotoxicity**. Cham: Springer International Publishing, 2017, p.221-245.

EPSTEIN, H. T.; EPSTEIN, E. B. The relationship between brain weight and head circumference from birth to age 18 years. **Am J Phys Anthropol**, v. 48, n. 4, p. 471-473, 1978.

ERIKSSON, J. G.; KAJANTIE, E.; LAMPL, M.; OSMOND, C.; BARKER, D. J. P. Small head circumference at birth and early age at adiposity rebound. **Acta Physiologica**, v. 210, n. 1, p. 154-160, 2014.

ESPINOSA DE YCAZA, A. E.; DONEGAN, D.; JENSEN, M. D. Long-term metabolic risk for the metabolically healthy overweight/obese phenotype. **International journal of obesity (2005)**, v. 42, n. 3, p. 302-309, 2018.

FALCÃO, M. C. Avaliação nutricional do recém-nascido. **Pediatria**, v. 22, n. 3, p. 233-239, 2000.

FERNALD, L. C.; NEUFELD, L. M.; BARTON, L. R.; SCHNAAS, L.; RIVERA, J.; GERTLER, P. J. Parallel deficits in linear growth and mental development in low-income Mexican infants in the second year of life. **Public Health Nutr**, v. 9, n. 2, p. 178-186, 2006.

FERREIRA, H. D. S.; FLORÊNCIO, T. M. T. D. M.; FRAGOSO, M. D. A. C.; MELO, F. P.; SILVA, T. G. D. Hipertensão, obesidade abdominal e baixa estatura: aspectos da transição nutricional em uma população favelada. **Revista de Nutrição**, v. 18, n., p. 209-218, 2005.

FERREIRA, H. D. S. Mulheres obesas de baixa estatura e seus filhos desnutridos. **Estudos Avançados**, v. 20, n., p. 159-166, 2006.

FERREIRA, H. D. S.; LUNA, A. A.; FLORÊNCIO, T. M. M. T.; ASSUNÇÃO, M. L.; HORTA, B. L. Short Stature Is Associated With Overweight but Not With High Energy Intake in Low-Income Quilombola Women. **Food and Nutrition Bulletin**, v. 38, n. 2, p. 216-225, 2017.

FERREIRA, H. D. S.; JUNIOR, A. F. S. X.; ASSUNÇÃO, M. L.; UCHÔA, T. C. C.; LIRANETO, A. B.; NAKANO, R. P. Developmental origins of health and disease: a new approach for the identification of adults who suffered undernutrition in early life. **Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy**, v. 11, n., p. 543-551, 2018.

FERREIRA, H. S.; XAVIER JUNIOR, A. F.; DE ASSUNCAO, M. L.; DOS SANTOS, E. A.; HORTA, B. L. Effect of breastfeeding on head circumference of children from impoverished communities. **Breastfeed Med**, v. 8, n. 3, p. 294-301, 2013.

FLEGAL, K. M.; GRAUBARD, B. I.; WILLIAMSON, D. F.; GAIL, M. H. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. **JAMA**, v. 298, n. 17, p. 2028-2037, 2007.

FLEGAL, K. M.; SHEPHERD, J. A.; LOOKER, A. C.; GRAUBARD, B. I.; BORRUD, L. G.; OGDEN, C. L.; HARRIS, T. B.; EVERHART, J. E.; SCHENKER, N. Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults. **Am J Clin Nutr**, v. 89, n. 2, p. 500-508, 2009.

FLEGAL, K. M.; KIT, B. K.; ORPANA, H.; GRAUBARD, B. I. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v. 309, n. 1, p. 71-82, 2013.

FLEISS, B.; WONG, F.; BROWNFOOT, F.; SHEARER, I. K.; BAUD, O.; WALKER, D. W.; GRESSENS, P.; TOLCOS, M. Knowledge Gaps and Emerging Research Areas in Intrauterine Growth Restriction-Associated Brain Injury. **Frontiers in endocrinology**, v. 10, n., p. 188-188, 2019.

FLORENCIO, T. T.; FERREIRA, H. S.; CAVALCANTE, J. C.; STUX, G. R.; SAWAYA, A. L. Short stature, abdominal obesity, insulin resistance and alterations in lipid profile in very low-income women living in Maceio, north-eastern Brazil. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 14, n. 2, p. 346-348, 2007.

FLORENCIO, T. T.; FERREIRA, H. S.; CAVALCANTE, J. C.; SAWAYA, A. L. Short stature, obesity and arterial hypertension in a very low income population in North-eastern Brazil. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 14, n. 1, p. 26-33, 2004.

FOULDER-HUGHES, L. A.; COOKE, R. W. Motor, cognitive, and behavioural disorders in children born very preterm. **Dev Med Child Neurol**, v. 45, n. 2, p. 97-103, 2003.

FOX, A.; FENG, W.; ASAL, V. What is driving global obesity trends? Globalization or "modernization"? **Globalization and health**, v. 15, n. 1, p. 32-32, 2019.

FREEDMAN, D. S.; KHAN, L. K.; SERDULA, M. K.; DIETZ, W. H.; SRINIVASAN, S. R.; BERENSON, G. S. The relation of childhood BMI to adult adiposity: the Bogalusa Heart Study. **Pediatrics**, v. 115, n. 1, p. 22-27, 2005.

FREINKEL, N. Banting Lecture 1980: of Pregnancy and Progeny. **Diabetes**, v. 29, n. 12, p. 1023-1035, 1980.

FRISANCHO, A. R.; FLEGEL, P. N. Relative merits of old and new indices of body mass with reference to skinfold thickness. **Am J Clin Nutr**, v. 36, n. 4, p. 697-699, 1982.

GALANTE, M.; KONFINO, J.; ONDARSUHU, D.; GOLDBERG, L.; O'DONNELL, V.; BEGUE, C.; GAUDIO, M.; KING, A.; SCIARRETTA, V.; LASPIUR, S. Principales

resultados de la tercera encuesta nacional de factores de riesgo de enfermedades no transmisibles en Argentina. **Rev. argent. salud publica**, v., n., p. 22-29, 2015.

GEORGIADIS, A.; PENNY, M. E. Child undernutrition: opportunities beyond the first 1000 days. **Lancet Public Health**, v. 2, n. 9, p. e399, 2017.

GIGANTE, D. P.; MINTEN, G. C.; HORTA, B. L.; BARROS, F. C.; VICTORA, C. G. Avaliação nutricional de adultos da coorte de nascimentos de 1982, Pelotas, RS. **Revista de Saúde Pública**, v. 42, n., p. 60-69, 2008.

GINSBERG, H. N. Insulin resistance and cardiovascular disease. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 106, n. 4, p. 453-458, 2000.

GLUCKMAN, P. D. Endocrine and nutritional regulation of prenatal growth. **Acta Paediatr Suppl**, v. 423, n., p. 153-157; discussion 158, 1997.

GLUCKMAN, P. D.; PINAL, C. S. Regulation of fetal growth by the somatotrophic axis. **J Nutr**, v. 133, n. 5 Suppl 2, p. 1741s-1746s, 2003.

GLUCKMAN, P. D.; HANSON, M. A.; MORTON, S. M.; PINAL, C. S. Life-long echoes-a critical analysis of the developmental origins of adult disease model. **Biol Neonate**, v. 87, n. 2, p. 127-139, 2005.

GLUCKMAN, P. D.; HANSON, M. A.; COOPER, C.; THORNBURG, K. L. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. **N Engl J Med**, v. 359, n. 1, p. 61-73, 2008.

GODFREY, K. M.; GLUCKMAN, P. D.; HANSON, M. A. Developmental origins of metabolic disease: life course and intergenerational perspectives. **Trends Endocrinol Metab**, v. 21, n. 4, p. 199-205, 2010.

GOH, V. H.; TAIN, C. F.; TONG, T. Y.; MOK, H. P.; WONG, M. T. Are BMI and other anthropometric measures appropriate as indices for obesity? A study in an Asian population. **J Lipid Res**, v. 45, n. 10, p. 1892-1898, 2004.

GONZALEZ-MUNIESA, P.; MARTINEZ-GONZALEZ, M. A.; HU, F. B.; DESPRES, J. P.; MATSUZAWA, Y.; LOOS, R. J. F.; MORENO, L. A.; BRAY, G. A.; MARTINEZ, J. A. Obesity. **Nat Rev Dis Primers**, v. 3, n., p. 17034, 2017.

GOOSSENS, G. H. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. **Physiology & Behavior**, v. 94, n. 2, p. 206-218, 2008.

GORDIJN, S. J.; BEUNE, I. M.; THILAGANATHAN, B.; PAPAGEORGHIU, A.; BASCHAT, A. A.; BAKER, P. N.; SILVER, R. M.; WYNIA, K.; GANZEVOORT, W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 48, n. 3, p. 333-339, 2016.

GOTTHELF, S. J.; JUBANY, L. L. Evolución del perímetro cefálico en niños desnutridos de bajo nivel socioeconómico durante el tratamiento de recuperación nutricional. v., n., p., 2002.

GRAY, S.; AKOL, H. A.; SUNDAL, M. Mixed-longitudinal growth of breastfeeding children in Moroto District, Uganda (Karamoja subregion). A loss of biological resiliency? **Am J Hum Biol**, v. 20, n. 5, p. 499-509, 2008.

GRIFFIN, M. J.; SUL, H. S. Insulin regulation of fatty acid synthase gene transcription: roles of USF and SREBP-1c. **IUBMB Life**, v. 56, n. 10, p. 595-600, 2004.

GROBER-GRATZ, D.; WIDHALM, K.; DE ZWAAN, M.; REINEHR, T.; BLUHER, S.; SCHWAB, K. O.; WIEGAND, S.; HOLL, R. W. Body mass index or waist circumference: which is the better predictor for hypertension and dyslipidemia in overweight/obese children and adolescents? Association of cardiovascular risk related to body mass index or waist circumference. **Horm Res Paediatr**, v. 80, n. 3, p. 170-178, 2013.

GU, J. J.; RAFALSON, L.; ZHAO, G. M.; WU, H. Y.; ZHOU, Y.; JIANG, Q. W.; BAI, Y.; ZHU, Q. L.; FU, X. J.; ZHANG, H.; QIU, H.; YANG, L. M.; RUAN, X. N.; XU, W. H. Anthropometric measurements for prediction of metabolic risk among Chinese adults in Pudong new area of Shanghai. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, v. 119, n. 7, p. 387-394, 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. **J Physiol Pharmacol**, v. 60 Suppl 3, n., p. 17-35, 2009.

HAFFNER, S. M. Obesity and the metabolic syndrome: the San Antonio Heart Study. **British Journal of Nutrition**, v. 83, n. S1, p. S67-S70, 2000.

HALES, C. M.; CARROLL, M. D.; FRYAR, C. D.; OGDEN, C. L. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. **NCHS Data Brief**, v., n. 288, p. 1-8, 2017.

HALES, C. N.; BARKER, D. J.; CLARK, P. M.; COX, L. J.; FALL, C.; OSMOND, C.; WINTER, P. D. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. **British Medical Journal**, v. 303, n. 6809, p. 1019-1022, 1991.

HALES, C. N.; BARKER, D. J. P. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. **Diabetologia**, v. 35, n. 7, p. 595-601, 1992.

HALES, C. N.; BARKER, D. J. The thrifty phenotype hypothesis. **Br Med Bull**, v. 60, n., p. 5-20, 2001.

HALES, C. N.; BARKER, D. J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. 1992. **Int J Epidemiol**, v. 42, n. 5, p. 1215-1222, 2013.

HAN, T. S.; MCNEILL, G.; SEIDELL, J. C.; LEAN, M. E. Predicting intra-abdominal fatness from anthropometric measures: the influence of stature. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 21, n. 7, p. 587-593, 1997.

HAND, G. A.; BLAIR, S. N. Energy Flux and its Role in Obesity and Metabolic Disease. **European endocrinology**, v. 10, n. 2, p. 131-135, 2014.

- HARDER, T.; RODEKAMP, E.; SCHELLONG, K.; DUDENHAUSEN, J. W.; PLAGEMANN, A. Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. **Am J Epidemiol**, v. 165, n. 8, p. 849-857, 2007.
- HARPER, C.; KRIL, J.; RAVEN, D.; JONES, N. Intracranial cavity volumes: a new method and its potential applications. **Neuropathol Appl Neurobiol**, v. 10, n. 1, p. 25-32, 1984.
- HARVILLE, E. W.; SRINIVASAN, S.; CHEN, W.; BERENSON, G. S. Is the metabolic syndrome a "small baby" syndrome?: the bogalusa heart study. **Metabolic syndrome and related disorders**, v. 10, n. 6, p. 413-421, 2012.
- HASCHKE, F.; GRATHWOHL, D.; HAIDEN, N. Metabolic Programming: Effects of Early Nutrition on Growth, Metabolism and Body Composition. **Nestle Nutr Inst Workshop Ser**, v. 86, n., p. 87-95, 2016.
- HAYAKAWA, M.; OKUMURA, A.; HAYAKAWA, F.; KATO, Y.; OHSHIRO, M.; TAUCHI, N.; WATANABE, K. Nutritional State and Growth and Functional Maturation of the Brain in Extremely Low Birth Weight Infants. **Pediatrics**, v. 111, n. 5, p. 991-995, 2003.
- HEDIGER, M. L.; OVERPECK, M. D.; KUCZMARSKI, R. J.; MCGLYNN, A.; MAURER, K. R.; DAVIS, W. W. Muscularity and fatness of infants and young children born small- or large-for-gestational-age. **Pediatrics**, v. 102, n. 5, p. E60, 1998.
- HEMACHANDRA, A. H.; KLEBANOFF, M. A.; DUGGAN, A. K.; HARDY, J. B.; FURTH, S. L. The association between intrauterine growth restriction in the full-term infant and high blood pressure at age 7 years: results from the Collaborative Perinatal Project. **Int J Epidemiol**, v. 35, n. 4, p. 871-877, 2006.
- HENRIKSEN, T.; HAUGEN, G.; BOLLERSLEV, J.; KOLSET, S. O.; DREVON, C. A.; IVERSEN, P. O.; CLAUSEN, T. [Fetal nutrition and future health]. **Tidsskr Nor Laegeforen**, v. 125, n. 4, p. 442-444, 2005.
- HIGGINS, M.; KANNEL, W.; GARRISON, R.; PINSKY, J.; STOKES III, J. Hazards of Obesity-the Framingham Experience. **Acta Medica Scandinavica**, v. 222, n. S723, p. 23-36, 1987.
- HILL, J. O.; WYATT, H. R.; PETERS, J. C. Energy balance and obesity. **Circulation**, v. 126, n. 1, p. 126-132, 2012.
- HILL, J. O.; WYATT, H. R.; PETERS, J. C. The Importance of Energy Balance. **European endocrinology**, v. 9, n. 2, p. 111-115, 2013.
- HONG, Y. H.; CHUNG, S. Small for gestational age and obesity related comorbidities. **Ann Pediatr Endocrinol Metab**, v. 23, n. 1, p. 4-8, 2018.
- HOU, X.; LU, J.; WENG, J.; JI, L.; SHAN, Z.; LIU, J.; TIAN, H.; JI, Q.; ZHU, D.; GE, J.; LIN, L.; CHEN, L.; GUO, X.; ZHAO, Z.; LI, Q.; ZHOU, Z.; SHAN, G.; YANG, Z.; YANG, W.; JIA, W. Impact of waist circumference and body mass index on risk of cardiometabolic disorder and cardiovascular disease in Chinese adults: a national diabetes and metabolic disorders survey. **PLoS One**, v. 8, n. 3, p. e57319, 2013.

HOWARD, B. V.; KLIMES, I.; VASQUEZ, B.; BRADY, D.; NAGULESPARAN, M.; UNGER, R. H. The antilipolytic action of insulin in obese subjects with resistance to its glucoregulatory action. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 58, n. 3, p. 544-548, 1984.

HOY, W. E.; NICOL, J. L. The Barker hypothesis confirmed: association of low birth weight with all-cause natural deaths in young adult life in a remote Australian Aboriginal community. **J Dev Orig Health Dis**, v. 10, n. 1, p. 55-62, 2019.

HOYT, A. T.; CANFIELD, M. A.; LANGLOIS, P. H.; WALLER, D. K.; AGOPIAN, A. J.; SHUMATE, C. J.; HALL, N. B.; MARENGO, L. K.; ETHEN, M. K.; SCHEUERLE, A. E. Pre-Zika descriptive epidemiology of microcephaly in Texas, 2008-2012. **Birth Defects Res**, v. 110, n. 5, p. 395-405, 2018.

HRUBY, A.; HU, F. B. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. **Pharmacoeconomics**, v. 33, n. 7, p. 673-689, 2015.

HSHIEH, T. T.; FOX, M. L.; KOSAR, C. M.; CAVALLARI, M.; GUTTMANN, C. R. G.; ALSOP, D.; MARCANTONIO, E. R.; SCHMITT, E. M.; JONES, R. N.; INOUYE, S. K. Head circumference as a useful surrogate for intracranial volume in older adults. **International psychogeriatrics**, v. 28, n. 1, p. 157-162, 2016.

HU, F. **Obesity epidemiology**: Oxford University Press, 2008  
 HUANG, R. C.; MORI, T. A.; BURROWS, S.; LE HA, C.; ODDY, W. H.; HERBISON, C.; HANDS, B. H.; BEILIN, L. J. Sex dimorphism in the relation between early adiposity and cardiometabolic risk in adolescents. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 97, n. 6, p. E1014-1022, 2012.

HUXLEY, R.; OWEN, C. G.; WHINCUP, P. H.; COOK, D. G.; RICH-EDWARDS, J.; SMITH, G. D.; COLLINS, R. Is birth weight a risk factor for ischemic heart disease in later life? **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 85, n. 5, p. 1244-1250, 2007.

HUXLEY, R. R.; SHIELL, A. W.; LAW, C. M. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. **J Hypertens**, v. 18, n. 7, p. 815-831, 2000.

HWANG, Y. C.; HAYASHI, T.; FUJIMOTO, W. Y.; KAHN, S. E.; LEONETTI, D. L.; MCNEELY, M. J.; BOYKO, E. J. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype. **International journal of obesity (2005)**, v. 39, n. 9, p. 1365-1370, 2015.

IBANEZ, L.; FERRER, A.; MARCOS, M. V.; HIERRO, F. R.; DE ZEGHER, F. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. **Pediatrics**, v. 106, n. 5, p. E72, 2000.

IBANEZ, L.; ONG, K.; DUNGER, D. B.; DE ZEGHER, F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 91, n. 6, p. 2153-2158, 2006.

IBGE. **Pesquisa nacional de saúde 2013: ciclos de vida—Brasil e grandes regiões:** secondary title. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento 2015.

ILAYPERUMA, I.; NANAYAKKARA, B. G.; PALAHEPITIYA, N. K. Occipito-Frontal Circumference as a Personal Stature Predictor in a Group of Sri Lankan Adults. **International Journal of Morphology**, v. 35, n., p. 1316-1321, 2017.

ILIADOU, A.; LICHTENSTEIN, P.; CNATTINGIUS, S. Low birthweight and Type 2 diabetes: A study on 11 162 Swedish twins. **Int J Epidemiol**, v. 33, n. 5, p. 948-953, 2004.

INVESTIGATORS, M.-E. N. Childhood stunting in relation to the pre- and postnatal environment during the first 2 years of life: The MAL-ED longitudinal birth cohort study. **PLoS Med**, v. 14, n. 10, p. e1002408, 2017.

ITOH, H.; KANAYAMA, N. Developmental Origins of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). In: Kubota, T. e Fukuoka, H. (Ed.). **Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) : From Biological Basis to Clinical Significance**. Singapore: Springer Singapore, 2018, p.29-39.

IVANOVIC, D. M.; OLIVARES, M. G.; CASTRO, C. G.; IVANOVIC, R. M. Nutrition and learning in Chilean school age children: Chile's Metropolitan Region Survey 1986-1987. **Nutrition**, v. 12, n. 5, p. 321-328, 1996.

IVANOVIC, D. M.; LEIVA, B. P.; PEREZ, H. T.; OLIVARES, M. G.; DIAZ, N. S.; URRUTIA, M. S.; ALMAGIA, A. F.; TORO, T. D.; MILLER, P. T.; BOSCH, E. O.; LARRAIN, C. G. Head size and intelligence, learning, nutritional status and brain development. Head, IQ, learning, nutrition and brain. **Neuropsychologia**, v. 42, n. 8, p. 1118-1131, 2004.

JAACKS, L. M.; VANDEVIJVERE, S.; PAN, A.; MCGOWAN, C. J.; WALLACE, C.; IMAMURA, F.; MOZAFFARIAN, D.; SWINBURN, B.; EZZATI, M. The obesity transition: stages of the global epidemic. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 7, n. 3, p. 231-240, 2019.

JAIN, V.; SINGHAL, A. Catch up growth in low birth weight infants: striking a healthy balance. **Rev Endocr Metab Disord**, v. 13, n. 2, p. 141-147, 2012.

JANSSEN, I.; KATZMARZYK, P. T.; ROSS, R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. **Am J Clin Nutr**, v. 79, n. 3, p. 379-384, 2004.

JOHNSON, N. A.; PORTER, A. H. Toward a new synthesis: population genetics and evolutionary developmental biology. **Genetica**, v. 112-113, n., p. 45-58, 2001.

KALE, P. L.; LORDELO, C. V. M.; FONSECA, S. C.; SILVA, K. S. D.; LOBATO, J. C. P.; COSTA, A. J. L.; CAVALCANTI, M. D. L. T. Adequação do peso ao nascer para idade gestacional de acordo com a curva INTERGROWTH-21 st e fatores associados ao pequeno para idade gestacional. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 26, n., p. 391-399, 2018.

- KATANODA, K.; NODA, M.; GOTO, A.; MIZUNUMA, H.; LEE, J. S.; HAYASHI, K. Impact of birth weight on adult-onset diabetes mellitus in relation to current body mass index: The Japan Nurses' Health Study. **Journal of Epidemiology**, v. 27, n. 9, p. 428-434, 2017.
- KATZ, J.; LEE, A. C.; KOZUKI, N.; LAWN, J. E.; COUSENS, S.; BLENCOWE, H.; EZZATI, M.; BHUTTA, Z. A.; MARCHANT, T.; WILLEY, B. A.; ADAIR, L.; BARROS, F.; BAQUI, A. H.; CHRISTIAN, P.; FAWZI, W.; GONZALEZ, R.; HUMPHREY, J.; HUYBREGTS, L.; KOLSTEREN, P.; MONGKOLCHATI, A.; MULLANY, L. C.; NDYOMUGYENYI, R.; NIEN, J. K.; OSRIN, D.; ROBERFROID, D.; SANIA, A.; SCHMIEGELOW, C.; SILVEIRA, M. F.; TIELSCH, J.; VAIDYA, A.; VELAPHI, S. C.; VICTORA, C. G.; WATSON-JONES, D.; BLACK, R. E. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. **Lancet**, v. 382, n. 9890, p. 417-425, 2013.
- KATZ, J.; WU, L. A.; MULLANY, L. C.; COLES, C. L.; LEE, A. C.; KOZUKI, N.; TIELSCH, J. M. Prevalence of small-for-gestational-age and its mortality risk varies by choice of birth-weight-for-gestation reference population. **PLoS One**, v. 9, n. 3, p. e92074, 2014.
- KENT, A. L. Developmental origins of health and adult disease: what should neonatologists/paediatricians be considering about the long-term health of their patients? **J Paediatr Child Health**, v. 48, n. 9, p. 730-734, 2012.
- KEYS, A.; FIDANZA, F.; KARVONEN, M. J.; KIMURA, N.; TAYLOR, H. L. Indices of relative weight and obesity. **Journal of Chronic Diseases**, v. 25, n. 6, p. 329-343, 1972.
- KIM, S. G.; KO, K.; HWANG, I. C.; SUH, H. S.; KAY, S.; CATERSON, I.; KIM, K. K. Relationship between indices of obesity obtained by anthropometry and dual-energy X-ray absorptiometry: The Fourth and Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV and V, 2008-2011). **Obes Res Clin Pract**, v. 9, n. 5, p. 487-498, 2015.
- KLOP, B.; ELTE, J. W. F.; CABEZAS, M. C. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. **Nutrients**, v. 5, n. 4, p. 1218-1240, 2013.
- KNOP, M. R.; GENG, T. T.; GORNY, A. W.; DING, R.; LI, C.; LEY, S. H.; HUANG, T. Birth Weight and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Hypertension in Adults: A Meta-Analysis of 7 646 267 Participants From 135 Studies. **J Am Heart Assoc**, v. 7, n. 23, p. e008870, 2018.
- KOLETZKO, B.; VON KRIES, R.; CLOSA, R.; ESCRIBANO, J.; SCAGLIONI, S.; GIOVANNINI, M.; BEYER, J.; DEMMELMAIR, H.; GRUSZFELD, D.; DOBRZANSKA, A.; SENGIER, A.; LANGHENDRIES, J. P.; ROLLAND CACHERA, M. F.; GROTE, V. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. **Am J Clin Nutr**, v. 89, n. 6, p. 1836-1845, 2009.
- KOWALSKI, A. J.; GEORGIADIS, A.; BEHRMAN, J. R.; CROOKSTON, B. T.; FERNALD, L. C. H.; STEIN, A. D. Linear Growth through 12 Years is Weakly but Consistently Associated with Language and Math Achievement Scores at Age 12 Years in 4 Low- or Middle-Income Countries. **J Nutr**, v. 148, n. 11, p. 1852-1859, 2018.

KOZUKI, N.; LEE, A. C.; SILVEIRA, M. F.; VICTORA, C. G.; ADAIR, L.; HUMPHREY, J.; NTOZINI, R.; BLACK, R. E.; KATZ, J. The associations of birth intervals with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis. **BMC Public Health**, v. 13 Suppl 3, n., p. S3, 2013.

KRAMER, C. K.; ZINMAN, B.; RETNAKARAN, R. Are Metabolically Healthy Overweight and Obesity Benign Conditions?: A Systematic Review and Meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**, v. 159, n. 11, p. 758-769, 2013.

KRAMER, M. S. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 65, n. 5, p. 663-737, 1987.

KRAMER, M. S.; MCLEAN, F. H.; OLIVIER, M.; WILLIS, D. M.; USHER, R. H. Body proportionality and head and length 'sparing' in growth-retarded neonates: a critical reappraisal. **Pediatrics**, v. 84, n. 4, p. 717-723, 1989.

KRUSZYNSKA, Y. T.; OLEFSKY, J. M.; FRIAS, J. P. Effect of obesity on susceptibility to fatty acid-induced peripheral tissue insulin resistance. **Metabolism - Clinical and Experimental**, v. 52, n. 2, p. 233-238, 2003.

KUBOTA, M.; YONEDA, M.; MAEDA, N.; OHNO, H.; OKI, K.; FUNAHASHI, T.; SHIMOMURA, I.; HATTORI, N. Westernization of lifestyle affects quantitative and qualitative changes in adiponectin. **Cardiovasc Diabetol**, v. 16, n. 1, p. 83, 2017.

LAKSHMY, R. Metabolic syndrome: role of maternal undernutrition and fetal programming. **Rev Endocr Metab Disord**, v. 14, n. 3, p. 229-240, 2013.

LARKIN, J. C.; CHAUHAN, S. P.; SIMHAN, H. N. Small for Gestational Age: The Differential Mortality When Detected versus Undetected Antenatally. **Amer J Perinatol**, v. 34, n. 04, p. 409-414, 2017.

LARNKJAER, A.; MOLGAARD, C.; MICHAELSEN, K. F. Early nutrition impact on the insulin-like growth factor axis and later health consequences. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 15, n. 3, p. 285-292, 2012.

LAVIE, C. J.; MILANI, R. V.; VENTURA, H. O.; ROMERO-CORRAL, A. Body composition and heart failure prevalence and prognosis: getting to the fat of the matter in the "obesity paradox". **Mayo Clinic proceedings**, v. 85, n. 7, p. 605-608, 2010.

LEAL, M. D. C.; SZWARCOWALD, C. L.; ALMEIDA, P. V. B.; AQUINO, E. M. L.; BARRETO, M. L.; BARROS, F.; VICTORA, C. Saúde reprodutiva, materna, neonatal e infantil nos 30 anos do Sistema Único de Saúde (SUS). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n., p. 1915-1928, 2018.

LEE, K. S.; EOM, J. S.; CHEONG, H. K.; OH, B. H.; HONG, C. H. Effects of Head Circumference and Metabolic Syndrome on Cognitive Decline. **Gerontology**, v. 56, n. 1, p. 32-38, 2010.

LEE, S. E.; HAN, K.; KANG, Y. M.; KIM, S.-O.; CHO, Y. K.; KO, K. S.; PARK, J.-Y.; LEE, K.-U.; KOH, E. H.; TASKFORCE TEAM OF DIABETES FACT SHEET OF THE KOREAN DIABETES, A. Trends in the prevalence of metabolic syndrome and its components in South Korea: Findings from the Korean National Health Insurance Service Database (2009-2013). **PLoS One**, v. 13, n. 3, p. e0194490-e0194490, 2018.

LEE, Y.; KWON, O.; SHIN, C. S.; LEE, S. M. Use of bioelectrical impedance analysis for the assessment of nutritional status in critically ill patients. **Clinical nutrition research**, v. 4, n. 1, p. 32-40, 2015.

LEROY, J. L.; RUEL, M.; HABICHT, J. P.; FRONGILLO, E. A. Linear growth deficit continues to accumulate beyond the first 1000 days in low- and middle-income countries: global evidence from 51 national surveys. **J Nutr**, v. 144, n. 9, p. 1460-1466, 2014.

LI, J.; WANG, P.; ZHANG, C.; LENG, J.; LI, N.; WANG, L.; LI, W.; LIU, H.; YU, Z.; HU, G.; CHAN, J. C. N.; YANG, X. Short Body Height and Pre-pregnancy Overweight for Increased Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Population-Based Cohort Study. **Frontiers in endocrinology**, v. 9, n., p. 349-349, 2018.

LIMA, N. P.; HORTA, B. L.; MOTTA, J. V. D. S.; VALENÇA, M. S.; OLIVEIRA, V.; SANTOS, T. V. D.; GIGANTE, D. P.; BARROS, F. C. Evolução do excesso de peso e obesidade até a idade adulta, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, 1982-2012. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n., p. 2017-2025, 2015.

LINDSAY, R. S.; DABELEA, D.; ROUMAIN, J.; HANSON, R. L.; BENNETT, P. H.; KNOWLER, W. C. Type 2 diabetes and low birth weight: the role of paternal inheritance in the association of low birth weight and diabetes. **Diabetes**, v. 49, n. 3, p. 445-449, 2000.

LINHARES, R. D. S.; HORTA, B. L.; GIGANTE, D. P.; DIAS-DA-COSTA, J. S.; OLINTO, M. T. A. Distribuição de obesidade geral e abdominal em adultos de uma cidade no Sul do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n., p. 438-447, 2012.

LIU, Q.; YU, C.; GAO, W.; CAO, W.; LYU, J.; WANG, S.; PANG, Z.; CONG, L.; DONG, Z.; WU, F.; WANG, H.; WU, X.; JIANG, G.; WANG, B.; LI, L. Genetic and Environmental Effects on Weight, Height, and BMI Under 18 Years in a Chinese Population-Based Twin Sample. **Twin Res Hum Genet**, v. 18, n. 5, p. 571-580, 2015.

LOFGREN, P.; ANDERSSON, I.; ADOLFSSON, B.; LEIJONHUFVUD, B. M.; HERTEL, K.; HOFFSTEDT, J.; ARNER, P. Long-term prospective and controlled studies demonstrate adipose tissue hypercellularity and relative leptin deficiency in the postobese state. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 90, n. 11, p. 6207-6213, 2005.

LONGO, S.; BOLLANI, L.; DECEMBRINO, L.; DI COMITE, A.; ANGELINI, M.; STRONATI, M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 26, n. 3, p. 222-225, 2013.

LÓPEZ-JARAMILLO, P.; PRADILLA, L. P.; BRACHO, Y. Papel del adipocito en la inflamación del síndrome metabólico. **Acta Medica Colombiana**, v. 30, n., p. 137-140, 2005.

LORENZO, C.; OKOLOISE, M.; WILLIAMS, K.; STERN, M. P.; HAFFNER, S. M. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. **Diabetes Care**, v. 26, n. 11, p. 3153-3159, 2003.

LU, J.; WANG, L.; LI, M.; XU, Y.; JIANG, Y.; WANG, W.; LI, J.; MI, S.; ZHANG, M.; LI, Y.; WANG, T.; XU, M.; ZHAO, Z.; DAI, M.; LAI, S.; ZHAO, W.; WANG, L.; BI, Y.; NING, G. Metabolic Syndrome Among Adults in China: The 2010 China Noncommunicable Disease Surveillance. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 102, n. 2, p. 507-515, 2017.

LUANGKWAN, S.; VETCHAPANPASAT, S.; PANDITPANITCHA, P.; YIMSABAI, R.; SUBHALUKSUKSAKOM, P.; LOYD, R. A.; UENGARPORN, N. Risk Factors of Small for Gestational Age and Large for Gestational Age at Buriram Hospital. **J Med Assoc Thai**, v. 98 Suppl 4, n., p. S71-78, 2015.

LUCAS, A. Role of nutritional programming in determining adult morbidity. **Arch Dis Child**, v. 71, n. 4, p. 288-290, 1994.

LUKASKI, H. C. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. **Am J Clin Nutr**, v. 46, n. 4, p. 537-556, 1987.

LUMENG, C. N.; SALTIEL, A. R. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 121, n. 6, p. 2111-2117, 2011.

MACCHIAVERNI, L. M.; BARROS FILHO, A. A. Perímetro cefálico: por que medir sempre. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v. 31, n. 4, p. 595-609, 1998.

MALHOTRA, A.; ALLISON, B. J.; CASTILLO-MELENDEZ, M.; JENKIN, G.; POLGLASE, G. R.; MILLER, S. L. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. **Frontiers in endocrinology**, v. 10, n., p. 55-55, 2019.

MALINA, R.; HABICHT, J.; MARTORELL, R.; LECHTIG, A.; YARBROUGH, C.; KLEIN, R. Head and chest circumferences in rural Guatemalan Ladino children, birth to seven years of age. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 28, n. 9, p. 1061-1070, 1975.

MARCINIAK, A.; PATRO-MALYSZA, J.; KIMBER-TROJNAR, Z.; MARCINIAK, B.; OLESZCZUK, J.; LESZCZYNSKA-GORZELAK, B. Fetal programming of the metabolic syndrome. **Taiwan J Obstet Gynecol**, v. 56, n. 2, p. 133-138, 2017.

MARCONDES, E. Normas para a caracterizacao dos perimetros cefalico e toracico. **Pediatrics (São Paulo)**, v. 5, n. 4, p. 249-255, 1983.

MARTINELLI JR, C. E.; CUSTÓDIO, R. J.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Fisiologia do eixo GH-sistema IGF. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n., p. 717-725, 2008.

MARTORELL, R.; ZONGRONE, A. Intergenerational influences on child growth and undernutrition. **Paediatr Perinat Epidemiol**, v. 26 Suppl 1, n., p. 302-314, 2012.

- MCADAM, A. G.; BOUTIN, S. Maternal effects and the response to selection in red squirrels. **Proceedings. Biological sciences**, v. 271, n. 1534, p. 75-79, 2004.
- MCCANCE, D. R.; PETTITT, D. J.; HANSON, R. L.; JACOBSSON, L. T. H.; KNOWLER, W. C.; BENNETT, P. H. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? **BMJ**, v. 308, n. 6934, p. 942-945, 1994.
- MCMORRIS, F. A.; MOZELL, R. L.; CARSON, M. J.; SHINAR, Y.; MEYER, R. D.; MARCHETTI, N. Regulation of oligodendrocyte development and central nervous system myelination by insulin-like growth factors. **Ann N Y Acad Sci**, v. 692, n., p. 321-334, 1993.
- MCNEELY, M. J.; FUJIMOTO, W. Y.; LEONETTI, D. L.; TSAI, E. C.; BOYKO, E. J. The association between birth weight and visceral fat in middle-age adults. **Obesity (Silver Spring)**, v. 15, n. 4, p. 816-819, 2007.
- MEAS, T.; DEGHMOUN, S.; ALBERTI, C.; CARREIRA, E.; ARMOOGUM, P.; CHEVENNE, D.; LÉVY-MARCHAL, C. Independent effects of weight gain and fetal programming on metabolic complications in adults born small for gestational age. **Diabetologia**, v. 53, n. 5, p. 907-913, 2010.
- MEBRAHTU, T. F.; FELTBOWER, R. G.; GREENWOOD, D. C.; PARSLow, R. C. Birth weight and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 69, n. 5, p. 500-508, 2015.
- MI, D.; FANG, H.; ZHAO, Y.; ZHONG, L. Birth weight and type 2 diabetes: A meta-analysis. **Experimental and therapeutic medicine**, v. 14, n. 6, p. 5313-5320, 2017.
- MICHAELSEN, K. F.; GREER, F. R. Protein needs early in life and long-term health. **Am J Clin Nutr**, v. 99, n. 3, p. 718s-722s, 2014.
- MINISTERIO DE SALUD. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017: Primeros Resultados. **Santiago**, v., n., p., 2017.
- MOCZEK, A. P. Developmental capacitance, genetic accommodation, and adaptive evolution. **Evol Dev**, v. 9, n. 3, p. 299-305, 2007.
- MOHAN, R.; BAUMANN, D.; ALEJANDRO, E. U. Fetal undernutrition, placental insufficiency, and pancreatic beta-cell development programming in utero. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 315, n. 5, p. R867-r878, 2018.
- MONGRAW-CHAFFIN, M.; FOSTER, M. C.; KALYANI, R. R.; VAIDYA, D.; BURKE, G. L.; WOODWARD, M.; ANDERSON, C. A. M. Obesity Severity and Duration Are Associated With Incident Metabolic Syndrome: Evidence Against Metabolically Healthy Obesity From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 101, n. 11, p. 4117-4124, 2016.
- MONTEIRO, C. A. A dimensão da pobreza, da fome e da desnutrição no Brasil. **Estudos Avançados**, v. 9, n., p. 195-207, 1995.

MONTEIRO, C. A.; MONDINI, L.; DE SOUZA, A. L.; POPKIN, B. M. The nutrition transition in Brazil. **Eur J Clin Nutr**, v. 49, n. 2, p. 105-113, 1995.

MONTEIRO, C. A. A dimensão da pobreza, da desnutrição e da fome no Brasil. **Estudos Avançados**, v. 17, n., p. 7-20, 2003.

MOOK-KANAMORI, D. O.; STEEGERS, E. A.; EILERS, P. H.; RAAT, H.; HOFMAN, A.; JADDOE, V. W. Risk factors and outcomes associated with first-trimester fetal growth restriction. **JAMA**, v. 303, n. 6, p. 527-534, 2010.

MOOR, V.; DAVIES, M. Early life influences on later health: the role of nutrition. **Asia Pac J Clin Nutr**, v. 10, n. 2, p. 113-117, 2001.

MOORE, J. X.; CHAUDHARY, N.; AKINYEMIJU, T. Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-2012. **Preventing chronic disease**, v. 14, n., p. E24-E24, 2017.

MORTIMER, J. A.; SNOWDON, D. A.; MARKESBERY, W. R. Small head circumference is associated with less education in persons at risk for Alzheimer disease in later life. **Alzheimer Dis Assoc Disord**, v. 22, n. 3, p. 249-254, 2008.

MOTTA, M.; SILVA, G. A. P. D.; ARAÚJO, O. C.; LIRA, P. I.; LIMA, M. D. C. O peso ao nascer influencia o estado nutricional ao final do primeiro ano de vida. **J Pediatr (Rio J)**, v. 81, n. 5, p. 377-382, 2005.

MOUSSA, O.; ARHI, C.; ZIPRIN, P.; DARZI, A.; KHAN, O.; PURKAYASTHA, S. Fate of the metabolically healthy obese—is this term a misnomer? A study from the Clinical Practice Research Datalink. **International journal of obesity**, v. 43, n. 5, p. 1093-1101, 2019.

MUKHERJEE, N.; KANG, C.; WOLFE, H. M.; HERTZBERG, B. S.; SMITH, J. K.; LIN, W.; GERIG, G.; HAMER, R. M.; GILMORE, J. H. Discordance of prenatal and neonatal brain development in twins. **Early Hum Dev**, v. 85, n. 3, p. 171-175, 2009.

MUNTONI, S.; MUNTONI, S. Insulin Resistance: Pathophysiology and Rationale for Treatment. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 58, n. 1, p. 25-36, 2011.

MUSA, M. G.; KAGURA, J.; PISA, P. T.; NORRIS, S. A. Relationship between early growth and CVD risk factors in adolescents. **J Dev Orig Health Dis**, v. 7, n. 2, p. 132-143, 2016.

NAGAI, M.; KOMIYA, H.; MORI, Y.; OHTA, T.; KASAHARA, Y.; IKEDA, Y. Development of a new method for estimating visceral fat area with multi-frequency bioelectrical impedance. **Tohoku J Exp Med**, v. 214, n. 2, p. 105-112, 2008.

NARDOZZA, L. M.; ARAUJO JUNIOR, E.; BARBOSA, M. M.; CAETANO, A. C.; LEE, D. J.; MORON, A. F. Fetal growth restriction: current knowledge to the general Obs/Gyn. **Arch Gynecol Obstet**, v. 286, n. 1, p. 1-13, 2012.

NARDOZZA, L. M. M.; ZAMARIAN, A. C. P.; ARAUJO JÚNIOR, E. New Definition of Fetal Growth Restriction: Consensus Regarding a Major Obstetric Complication. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 39, n., p. 315-316, 2017.

NARDOZZA, L. M. M.; CAETANO, A. C. R.; ZAMARIAN, A. C. P.; MAZZOLA, J. B.; SILVA, C. P.; MARÇAL, V. M. G.; LOBO, T. F.; PEIXOTO, A. B.; JÚNIOR, E. A. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet*, v. 295, n. 5, p. 1061-1077, 2017.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res*, v. 6 Suppl 2, n., p. 51s-209s, 1998.

NG, M.; FLEMING, T.; ROBINSON, M.; THOMSON, B.; GRAETZ, N.; MARGONO, C.; MULLANY, E. C.; BIRYUKOV, S.; ABBAFATI, C.; ABERA, S. F.; ABRAHAM, J. P.; ABU-RMEILEH, N. M. E.; ACHOKI, T.; ALBUHAIRAN, F. S.; ALEMU, Z. A.; ALFONSO, R.; ALI, M. K.; ALI, R.; GUZMAN, N. A.; AMMAR, W.; ANWARI, P.; BANERJEE, A.; BARQUERA, S.; BASU, S.; BENNETT, D. A.; BHUTTA, Z.; BLORE, J.; CABRAL, N.; NONATO, I. C.; CHANG, J.-C.; CHOWDHURY, R.; COURVILLE, K. J.; CRIQUI, M. H.; CUNDIFF, D. K.; DABHADKAR, K. C.; DANDONA, L.; DAVIS, A.; DAYAMA, A.; DHARMARATNE, S. D.; DING, E. L.; DURRANI, A. M.; ESTEGHAMATI, A.; FARZADFAR, F.; FAY, D. F. J.; FEIGIN, V. L.; FLAXMAN, A.; FOROUZANFAR, M. H.; GOTO, A.; GREEN, M. A.; GUPTA, R.; HAFEZI-NEJAD, N.; HANKEY, G. J.; HAREWOOD, H. C.; HAVMOELLER, R.; HAY, S.; HERNANDEZ, L.; HUSSEINI, A.; IDRISOV, B. T.; IKEDA, N.; ISLAMI, F.; JAHANGIR, E.; JASSAL, S. K.; JEE, S. H.; JEFFREYS, M.; JONAS, J. B.; KABAGAMBE, E. K.; KHALIFA, S. E. A. H.; KENGNE, A. P.; KHADER, Y. S.; KHANG, Y.-H.; KIM, D.; KIMOKOTI, R. W.; KINGE, J. M.; KOKUBO, Y.; KOSEN, S.; KWAN, G.; LAI, T.; LEINSALU, M.; LI, Y.; LIANG, X.; LIU, S.; LOGROSCINO, G.; LOTUFO, P. A.; LU, Y.; MA, J.; MAINOO, N. K.; MENSAH, G. A.; MERRIMAN, T. R.; MOKDAD, A. H.; MOSCHANDREAS, J.; NAGHAVI, M.; NAHEED, A.; NAND, D.; NARAYAN, K. M. V.; NELSON, E. L.; NEUHOUSER, M. L.; NISAR, M. I.; OHKUBO, T.; OTI, S. O.; PEDROZA, A.; PRABHAKARAN, D.; ROY, N.; SAMPSON, U.; SEO, H.; SEPANLOU, S. G.; SHIBUYA, K.; SHIRI, R.; SHIUE, I.; SINGH, G. M.; SINGH, J. A.; SKIRBEKK, V.; STAPELBERG, N. J. C.; STURUA, L.; SYKES, B. L.; TOBIAS, M.; TRAN, B. X.; TRASANDE, L.; TOYOSHIMA, H.; VAN DE VIJVER, S.; VASANKARI, T. J.; VEERMAN, J. L.; VELASQUEZ-MELENDEZ, G.; VLASSOV, V. V.; VOLLSET, S. E.; VOS, T.; WANG, C.; WANG, X.; WEIDERPASS, E.; WERDECKER, A.; WRIGHT, J. L.; YANG, Y. C.; YATSUYA, H.; YOON, J.; YOON, S.-J.; ZHAO, Y.; ZHOU, M.; ZHU, S.; LOPEZ, A. D.; MURRAY, C. J. L.; GAKIDOU, E. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet (London, England)*, v. 384, n. 9945, p. 766-781, 2014.

NGUYEN, A.; SIMARD-MEILLEUR, A. A.; GODBOUT, R.; MOTTRON NGUYEN, L. Head Circumference in Canadian Male Adults: Development of a Normalized Chart Circunferencia Cefálica en Hombres Adultos Canadienses: Desarrollo de una Tabla Normalizada \*. *Int. J. Morphol. Int. J. Morphol*, v. 30, n. 304, p., 2012.

NICHOLAS, L. M.; MORRISON, J. L.; RATTANATRAY, L.; ZHANG, S.; OZANNE, S. E.; MCMILLEN, I. C. The early origins of obesity and insulin resistance: timing, programming and mechanisms. *International journal of obesity*, v. 40, n., p. 229, 2015.

- NIELSEN, J. H.; HAASE, T. N.; JAKSCH, C.; NALLA, A.; SOSTRUP, B.; NALLA, A. A.; LARSEN, L.; RASMUSSEN, M.; DALGAARD, L. T.; GAARN, L. W.; THAMS, P.; KOFOED, H.; BILLESTRUP, N. Impact of fetal and neonatal environment on beta cell function and development of diabetes. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 93, n. 11, p. 1109-1122, 2014.
- NISHI, M.; MIYAKE, H.; AKASHI, H.; SHIMIZU, H.; TATEYAMA, H.; CHAKI, R.; TSUKUDA, H.; NOMURA, H.; HATANAKA, Y.; NISHI, M. An Index for Proportion of Head Size to Body Mass During Infancy. **Journal of Child Neurology**, v. 7, n. 4, p. 400-403, 1992.
- NURLIYANA, A. R.; MOHD SHARIFF, Z.; MOHD TAIB, M. N.; GAN, W. Y.; TAN, K.-A. Early nutrition, growth and cognitive development of infants from birth to 2 years in Malaysia: a study protocol. **BMC pediatrics**, v. 16, n. 1, p. 160-160, 2016.
- O'DEA, K. Diabetes in Australian aborigines: impact of the western diet and life style. **J Intern Med**, v. 232, n. 2, p. 103-117, 1992.
- O'NEILL, S.; O'DRISCOLL, L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. **Obes Rev**, v. 16, n. 1, p. 1-12, 2015.
- OBEIDAT, A. A.; AHMAD, M. N.; HADDAD, F. H.; AZZEH, F. S. EVALUATION OF SEVERAL ANTHROPOMETRIC INDICES OF OBESITY AS PREDICTORS OF METABOLIC SYNDROME IN JORDANIAN ADULTS. **Nutr Hosp**, v. 32, n. 2, p. 667-677, 2015.
- OLIVEIRA, A. C. M. D.; PEREIRA, L. A.; FERREIRA, R. C.; CLEMENTE, A. P. G. Estado nutricional materno e sua associação com o peso ao nascer em gestações de alto risco. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n., p. 2373-2382, 2018.
- OLIVEIRA, C. R.; PEREIRA, R.; BARRETO-FILHO, J. A.; AGUIAR-OLIVEIRA, M. H. Long time consequences of the growth hormone deficiency. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 5, p. 745-749, 2008.
- ONG, K. K. Size at birth, postnatal growth and risk of obesity. **Horm Res**, v. 65 Suppl 3, n., p. 65-69, 2006.
- ONG, K. K. Catch-up growth in small for gestational age babies: good or bad? **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**, v. 14, n. 1, p. 30-34, 2007.
- ONONAMADU, C. J.; EZEKWESILI, C. N.; ONYEUKWU, O. F.; UMEOGUAJU, U. F.; EZEIGWE, O. C.; IHEGBORO, G. O. Comparative analysis of anthropometric indices of obesity as correlates and potential predictors of risk for hypertension and prehypertension in a population in Nigeria. **Cardiovasc J Afr**, v. 28, n. 2, p. 92-99, 2017.
- ORCES, C. H.; GAVILANEZ, E. L. The prevalence of metabolic syndrome among older adults in Ecuador: Results of the SABE survey. **Diabetes Metab Syndr**, v. 11 Suppl 2, n., p. S555-s560, 2017.

OUNSTED, M.; MOAR, V. A.; SCOTT, A. Head circumference charts updated. **Arch Dis Child**, v. 60, n. 10, p. 936-939, 1985.

PADWAL, R.; LESLIE, W. D.; LIX, L. M.; MAJUMDAR, S. R. Relationship Among Body Fat Percentage, Body Mass Index, and All-Cause Mortality: A Cohort Study Relationship Among Body Fat Percentage, Body Mass Index, and Mortality. **Annals of Internal Medicine**, v. 164, n. 8, p. 532-541, 2016.

PAJUELO RAMÍREZ, J.; BERNUI LEO, I.; SÁNCHEZ GONZÁLEZ, J.; ARBAÑIL HUAMÁN, H.; MIRANDA CUADROS, M.; COCHACHIN HENOSTROZA, O.; AQUINO RAMÍREZ, A.; BACA QUIÑONEZ, J. Obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 en adolescentes. **Anales de la Facultad de Medicina**, v. 79, n., p. 200-205, 2018.

PALATIANOU, M. E.; SIMOS, Y. V.; ANDRONIKOU, S. K.; KIORTSIS, D. N. Long-term metabolic effects of high birth weight: a critical review of the literature. **Horm Metab Res**, v. 46, n. 13, p. 911-920, 2014.

PANCHAUD, A.; STOJANOV, M.; AMMERDORFFER, A.; VOUGA, M.; BAUD, D. Emerging Role of Zika Virus in Adverse Fetal and Neonatal Outcomes. **Clinical microbiology reviews**, v. 29, n. 3, p. 659-694, 2016.

PARK, Y.-M.; ZHANG, J.; STECK, S. E.; FUNG, T. T.; HAZLETT, L. J.; HAN, K.; KO, S.-H.; MERCHANT, A. T. Obesity Mediates the Association between Mediterranean Diet Consumption and Insulin Resistance and Inflammation in US Adults. **The Journal of Nutrition**, v. 147, n. 4, p. 563-571, 2017.

PATEYJOHNS, I. R.; BRINKWORTH, G. D.; BUCKLEY, J. D.; NOAKES, M.; CLIFTON, P. M. Comparison of Three Bioelectrical Impedance Methods with DXA in Overweight and Obese Men. **Obesity**, v. 14, n. 11, p. 2064-2070, 2006.

PELEGRINI, A.; SILVA, D. A. S.; SILVA, J. M. F. D. L.; GRIGOLLO, L.; PETROSKI, E. L. Indicadores antropométricos de obesidade na predição de gordura corporal elevada em adolescentes. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 33, n. 1, p. 56-62, 2015.

PEREIRA, P. F.; SERRANO, H. M. S.; CARVALHO, G. Q.; RIBEIRO, S. M. R.; PELUZIO, M. D. C. G.; FRANCESCHINI, S. D. C. C.; PRIORE, S. E. Medidas de localização da gordura corporal: uma avaliação da colinearidade com massa corporal, adiposidade e estatura em adolescentes do sexo feminino. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 33, n. 1, p. 63-71, 2015.

PERNG, W.; HAJJ, H.; BELFORT, M. B.; RIFAS-SHIMAN, S. L.; KRAMER, M. S.; GILLMAN, M. W.; OKEN, E. Birth Size, Early Life Weight Gain, and Midchildhood Cardiometabolic Health. **J Pediatr**, v. 173, n., p. 122-130.e121, 2016.

PHILLIPS, D. I. Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition. **Diabetologia**, v. 39, n. 9, p. 1119-1122, 1996.

PINGALI, P. Westernization of Asian diets and the transformation of food systems: Implications for research and policy. **Food policy**, v. 32, n. 3, p. 281-298, 2007.

PIRGON, Ö.; ASLAN, N. The Role of Urbanization in Childhood Obesity. **J Clin Res Pediatr Endocrinol**, v. 7, n. 3, p. 163-167, 2015.

PLAGEMANN, A.; HARDER, T.; JANERT, U.; RAKE, A.; RITTEL, F.; ROHDE, W.; DORNER, G. Malformations of hypothalamic nuclei in hyperinsulinemic offspring of rats with gestational diabetes. **Dev Neurosci**, v. 21, n. 1, p. 58-67, 1999.

PLAGEMANN, A. Perinatal programming and functional teratogenesis: Impact on body weight regulation and obesity. **Physiology & Behavior**, v. 86, n. 5, p. 661-668, 2005.

POLLACK, R. N.; DIVON, M. Y. Intrauterine growth retardation: definition, classification, and etiology. **Clin Obstet Gynecol**, v. 35, n. 1, p. 99-107, 1992.

POPKIN, B. M. Nutritional Patterns and Transitions. **Population and Development Review**, v. 19, n. 1, p. 138-157, 1993.

POPKIN, B. M.; RICHARDS, M. K.; MONTIERO, C. A. Stunting is Associated with Overweight in Children of Four Nations That Are Undergoing the Nutrition Transition. **The Journal of Nutrition**, v. 126, n. 12, p. 3009-3016, 1996.

POPKIN, B. M. The nutrition transition and its health implications in lower-income countries. **Public Health Nutr**, v. 1, n. 1, p. 5-21, 1998.

POPKIN, B. M. The Nutrition Transition and Obesity in the Developing World. **The Journal of Nutrition**, v. 131, n. 3, p. 871S-873S, 2001.

PRENDERGAST, A. J.; HUMPHREY, J. H. The stunting syndrome in developing countries. **Paediatrics and international child health**, v. 34, n. 4, p. 250-265, 2014.

PRENTICE, A. M.; WARD, K. A.; GOLDBERG, G. R.; JARJOU, L. M.; MOORE, S. E.; FULFORD, A. J.; PRENTICE, A. Critical windows for nutritional interventions against stunting. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 97, n. 5, p. 911-918, 2013.

PRIMEAU, V.; CODERRE, L.; KARELIS, A. D.; BROCHU, M.; LAVOIE, M. E.; MESSIER, V.; SLADEK, R.; RABASA-LHORET, R. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. **Int J Obes (Lond)**, v. 35, n. 7, p. 971-981, 2011.

PUCCI, G.; ALCIDI, R.; TAP, L.; BATTISTA, F.; MATTACE-RASO, F.; SCHILLACI, G. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. **Pharmacol Res**, v. 120, n., p. 34-42, 2017.

PUJIA, A.; GAZZARUSO, C.; FERRO, Y.; MAZZA, E.; MAUROTTO, S.; RUSSO, C.; LAZZARO, V.; ROMEO, S.; MONTALCINI, T. Individuals with metabolically healthy overweight/obesity have higher fat utilization than metabolically unhealthy individuals. **Nutrients**, v. 8, n. 1, p. 2, 2016.

QUINN, J.-A.; MUNOZ, F. M.; GONIK, B.; FRAU, L.; CUTLAND, C.; MALLET-MOORE, T.; KISSOU, A.; WITTKE, F.; DAS, M.; NUNES, T.; PYE, S.; WATSON, W.; RAMOS, A.-M. A.; CORDERO, J. F.; HUANG, W.-T.; KOCHHAR, S.; BUTTERY, J.; BRIGHTON COLLABORATION PRETERM BIRTH WORKING, G. Preterm birth: Case

definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. **Vaccine**, v. 34, n. 49, p. 6047-6056, 2016.

RAMEL, S. E.; GRAY, H. L.; CHRISTIANSEN, E.; BOYS, C.; GEORGIEFF, M. K.; DEMERATH, E. W. Greater Early Gains in Fat-Free Mass, but Not Fat Mass, Are Associated with Improved Neurodevelopment at 1 Year Corrected Age for Prematurity in Very Low Birth Weight Preterm Infants. **J Pediatr**, v. 173, n., p. 108-115, 2016.

RAPOSO, L.; SEVERO, M.; BARROS, H.; SANTOS, A. C. The prevalence of the metabolic syndrome in Portugal: the PORMETS study. **BMC Public Health**, v. 17, n. 1, p. 555-555, 2017.

RAVELLI, G. P.; STEIN, Z. A.; SUSSER, M. W. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. **N Engl J Med**, v. 295, n. 7, p. 349-353, 1976.

REAVEN, G. M. Insulin Resistance: the Link Between Obesity and Cardiovascular Disease. **Medical Clinics of North America**, v. 95, n. 5, p. 875-892, 2011.

RIBEIRO FILHO, F. F.; MARIOSIA, L. S.; FERREIRA, S. R.; ZANELLA, M. T. Visceral fat and metabolic syndrome: more than a simple association. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 230-238, 2006.

RISNES, K. R.; NILSEN, T. I.; ROMUNDSTAD, P. R.; VATTEN, L. J. Head size at birth and long-term mortality from coronary heart disease. **Int J Epidemiol**, v. 38, n. 4, p. 955-962, 2009.

RIVKIN, M. J.; DAVIS, P. E.; LEMASTER, J. L.; CABRAL, H. J.; WARFIELD, S. K.; MULKERN, R. V.; ROBSON, C. D.; ROSE-JACOBS, R.; FRANK, D. A. Volumetric MRI study of brain in children with intrauterine exposure to cocaine, alcohol, tobacco, and marijuana. **Pediatrics**, v. 121, n. 4, p. 741-750, 2008.

ROCHE, A. F.; MUKHERJEE, D.; GUO, S. M. Head circumference growth patterns: birth to 18 years. **Hum Biol**, v. 58, n. 6, p. 893-906, 1987.

ROGERS, L. K.; VELTEN, M. Maternal inflammation, growth retardation, and preterm birth: insights into adult cardiovascular disease. **Life Sci**, v. 89, n. 13-14, p. 417-421, 2011.

ROLFE EDE, L.; LOOS, R. J.; DRUET, C.; STOLK, R. P.; EKELUND, U.; GRIFFIN, S. J.; FOROUHI, N. G.; WAREHAM, N. J.; ONG, K. K. Association between birth weight and visceral fat in adults. **Am J Clin Nutr**, v. 92, n. 2, p. 347-352, 2010.

ROLLAND-CACHERA, M. F.; DEHEEGER, M.; MAILLOT, M.; BELLISLE, F. Early adiposity rebound: causes and consequences for obesity in children and adults. **Int J Obes (Lond)**, v. 30 Suppl 4, n., p. S11-17, 2006.

ROLLAND-CACHERA, M. F.; PENEAU, S. Growth trajectories associated with adult obesity. **World Rev Nutr Diet**, v. 106, n., p. 127-134, 2013.

ROLLINS, J. D.; COLLINS, J. S.; HOLDEN, K. R. United States head circumference growth reference charts: birth to 21 years. **J Pediatr**, v. 156, n. 6, p. 907-913.e902, 2010.

ROMERO-CORRAL, A.; SOMERS, V. K.; SIERRA-JOHNSON, J.; THOMAS, R. J.; COLLAZO-CLAVELL, M. L.; KORINEK, J.; ALLISON, T. G.; BATSIS, J. A.; SERT-KUNIYOSHI, F. H.; LOPEZ-JIMENEZ, F. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. **International journal of obesity (2005)**, v. 32, n. 6, p. 959-966, 2008.

ROSA, M.; MONNERAT, F.; LINHARES, R. V.; DO VALE QUARESMA, J. C.; PIRES DE CARVALHO, D.; BENDER BRAULIO, V.; CARNEIRO, I.; REGIS, J.; FERNANDES FILHO, J. Perfil da composição corporal de mulheres com obesidade grau III pelo método de bioimpedância multipolar. **Revista de Salud Pública**, v. 19, n., p. 631-634, 2017.

ROSS, M. G.; DESAI, M. Developmental programming of offspring obesity, adipogenesis, and appetite. **Clin Obstet Gynecol**, v. 56, n. 3, p. 529-536, 2013.

RUIZ-NARVÁEZ, E. A.; PALMER, J. R.; GERLOVIN, H.; WISE, L. A.; VIMALANANDA, V. G.; ROSENZWEIG, J. L.; ROSENBERG, L. Birth Weight and Risk of Type 2 Diabetes in the Black Women's Health Study: Does Adult BMI Play a Mediating Role? **Diabetes Care**, v. 37, n. 9, p. 2572-2578, 2014.

SACCO, M. R.; DE CASTRO, N. P.; EUCLYDES, V. L.; SOUZA, J. M.; RONDO, P. H. Birth weight, rapid weight gain in infancy and markers of overweight and obesity in childhood. **Eur J Clin Nutr**, v. 67, n. 11, p. 1147-1153, 2013.

SACHDEV, H. S.; FALL, C. H.; OSMOND, C.; LAKSHMY, R.; DEY BISWAS, S. K.; LEARY, S. D.; REDDY, K. S.; BARKER, D. J.; BHARGAVA, S. K. Anthropometric indicators of body composition in young adults: relation to size at birth and serial measurements of body mass index in childhood in the New Delhi birth cohort. **Am J Clin Nutr**, v. 82, n. 2, p. 456-466, 2005.

SALEEM, T.; SAJJAD, N.; FATIMA, S.; HABIB, N.; ALI, S. R.; QADIR, M. Intrauterine growth retardation - small events, big consequences. **Ital J Pediatr**, v. 37, n., p. 41-41, 2011.

SALGE, A. K. M.; SILVA, R. C. R. E.; GUIMARÃES, J. V.; RAMALHO, W. S.; ABDALLA, D. R.; ABDALLA, G. K. RELATIONSHIP BETWEEN CLINICAL, PLACENTARY, OBSTETRIC AND NEONATAL ASPECTS AND INTRAUTERINE GROWTH IN HIGH RISK PREGNANCIES. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 26, n., p., 2017.

SANIA, A.; SMITH, E. R.; MANJI, K.; DUGGAN, C.; MASANJA, H.; KISENGE, R.; MSAMANGA, G.; URASSA, W.; FAWZI, W. Neonatal and Infant Mortality Risk Associated with Preterm and Small for Gestational Age Births in Tanzania: Individual Level Pooled Analysis Using the Intergrowth Standard. **J Pediatr**, v. 192, n., p. 66-72.e64, 2018.

SAWAYA, A. L.; ROBERTS, S. Stunting and future risk of obesity: principal physiological mechanisms. **Cad Saude Publica**, v. 19 Suppl 1, n., p. S21-28, 2003.

SAWAYA, A. L. Desnutrição: conseqüências em longo prazo e efeitos da recuperação nutricional. **Estudos Avançados**, v. 20, n. 58, p. 147-158, 2006.

SCHEFFLER, C.; GREIL, H.; HERMANUSSEN, M. The association between weight, height, and head circumference reconsidered. **Pediatr Res**, v. 81, n. 5, p. 825-830, 2017.

SCHELLONG, K.; SCHULZ, S.; HARDER, T.; PLAGEMANN, A. Birth weight and long-term overweight risk: systematic review and a meta-analysis including 643,902 persons from 66 studies and 26 countries globally. **PLoS One**, v. 7, n. 10, p. e47776, 2012.

SCHLOTZ, W.; JONES, A.; PHILLIPS, N. M. M.; GODFREY, K. M.; PHILLIPS, D. I. W. Size at Birth and Motor Activity During Stress in Children Aged 7 to 9 Years. **Pediatrics**, v. 120, n. 5, p. e1237-e1244, 2007.

SCHMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B.; AZEVEDO E SILVA, G.; MENEZES, A. M.; MONTEIRO, C. A.; BARRETO, S. M.; CHOR, D.; MENEZES, P. R. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1949-1961, 2011.

SCHULZE, M. B. Metabolic health in normal-weight and obese individuals. **Diabetologia**, v. 62, n. 4, p. 558-566, 2019.

SCHWARZENBERG, S. J.; GEORGIEFF, M. K. Advocacy for Improving Nutrition in the First 1000 Days to Support Childhood Development and Adult Health. **Pediatrics**, v. 141, n. 2, p. e20173716, 2018.

SCHWEIGERT, I. D.; SOUZA, D. O. G. D.; PERRY, M. L. S. Desnutrição, maturação do sistema nervoso central e doenças neuropsiquiátricas. **Revista de Nutrição**, v. 22, n., p. 271-281, 2009.

SCRIMSHAW, N. S. Malnutrition, Learning and Behavior. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 20, n. 5, p. 493-502, 1967.

SEARS, B.; PERRY, M. The role of fatty acids in insulin resistance. **Lipids in health and disease**, v. 14, n., p. 121-121, 2015.

SELVARAJ, S.; MARTINEZ, E. E.; AGUILAR, F. G.; KIM, K. Y.; PENG, J.; SHA, J.; IRVIN, M. R.; LEWIS, C. E.; HUNT, S. C.; ARNETT, D. K.; SHAH, S. J. Association of Central Adiposity With Adverse Cardiac Mechanics: Findings From the Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. **Circ Cardiovasc Imaging**, v. 9, n. 6, p., 2016.

SENA, A. S. S.; SOUZA, A. S. R.; BARROS, V. O.; LIMA, M.; MELO, A. S. O.; AMORIM, M. M. R. Prenatal factors associated with fetal visceral adiposity. **J Pediatr (Rio J)**, v., n., p., 2019.

SEO, D. C.; CHOE, S.; TORABI, M. R. Is waist circumference  $\geq 102/88$ cm better than body mass index  $\geq 30$  to predict hypertension and diabetes development regardless of gender, age group, and race/ethnicity? Meta-analysis. **Prev Med**, v. 97, n., p. 100-108, 2017.

SFERRUZZI-PERRI, A. N.; SANDOVICI, I.; CONSTANCIA, M.; FOWDEN, A. L. Placental phenotype and the insulin-like growth factors: resource allocation to fetal growth. **J Physiol**, v. 595, n. 15, p. 5057-5093, 2017.

SGARBIERI, V. C.; PACHECO, M. T. B. Human development: from conception to maturity. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 20, n., p., 2017.

SHABNAM, A.-A.; HOMA, K.; REZA, M.-T. M.; BAGHER, L.; HOSSEIN, F. M.; HAMIDREZA, A. Cut-off points of waist circumference and body mass index for detecting diabetes, hypercholesterolemia and hypertension according to National Non-Communicable Disease Risk Factors Surveillance in Iran. **Archives of medical science : AMS**, v. 8, n. 4, p. 614-621, 2012.

SHULMAN, G. I. Ectopic Fat in Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Cardiometabolic Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 12, p. 1131-1141, 2014.

SILVA, A. A. M. D. Intervenções precoces para a redução de vulnerabilidades e melhora do desenvolvimento infantil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, n., p., 2019.

SILVA, D. A.; PETROSKI, E. L.; PERES, M. A. Accuracy and measures of association of anthropometric indexes of obesity to identify the presence of hypertension in adults: a population-based study in Southern Brazil. **Eur J Nutr**, v. 52, n. 1, p. 237-246, 2013.

SILVA, E. C.; MARTINS, I. S.; ARAÚJO, E. A. C. D. Síndrome metabólica e baixa estatura em adultos da região metropolitana de São Paulo (SP, Brasil). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n., p. 663-668, 2011.

SILVENTOINEN, K.; ROKHOLM, B.; KAPRIO, J.; SORENSEN, T. I. The genetic and environmental influences on childhood obesity: a systematic review of twin and adoption studies. **Int J Obes (Lond)**, v. 34, n. 1, p. 29-40, 2010.

SINGHAL, A. Long-Term Adverse Effects of Early Growth Acceleration or Catch-Up Growth. **Ann Nutr Metab**, v. 70, n. 3, p. 236-240, 2017.

SIZONENKO, S. V.; BORRADORI-TOLSA, C.; VAUTHAY, D. M.; LODYGENSKY, G.; LAZEYRAS, F.; HÜPPI, P. S. Impact of intrauterine growth restriction and glucocorticoids on brain development: insights using advanced magnetic resonance imaging. **Mol Cell Endocrinol**, v. 254, n., p. 163-171, 2006.

SKELTON, J. A.; IRBY, M. B.; GRZYWACZ, J. G.; MILLER, G. Etiologies of obesity in children: nature and nurture. **Pediatric clinics of North America**, v. 58, n. 6, p. 1333-ix, 2011.

SKULL, S. A.; RUBEN, A. R.; WALKER, A. C. Malnutrition and microcephaly in Australian aboriginal children. **Med J Aust**, v. 166, n. 8, p. 412-414, 1997.

SMITH, K. B.; SMITH, M. S. Obesity Statistics. **Prim Care**, v. 43, n. 1, p. 121-135, ix, 2016.

SNITKER, S. Use of body fatness cutoff points. **Mayo Clinic proceedings**, v. 85, n. 11, p. 1057-1058, 2010.

SOLOMONS, N. W.; VOSSENAAR, M.; CHOMAT, A. M.; DOAK, C. M.; KOSKI, K. G.; SCOTT, M. E. Stunting at birth: recognition of early-life linear growth failure in the western highlands of Guatemala. **Public Health Nutr**, v. 18, n. 10, p. 1737-1745, 2015.

SONG, S. W.; HWANG, S. S.; SHIN, J.-H.; KANG, S. G.; CHO, J. H.; NAM, K. M.; KIM, S. H. Relationships between visceral adipose tissue measurement site and the metabolic syndrome in the Korean population. **Obes Res Clin Pract**, v. 4, n. 4, p. e253-e260, 2010.

SOUBRY, A. Epigenetics as a Driver of Developmental Origins of Health and Disease: Did We Forget the Fathers? **Bioessays**, v. 40, n. 1, p., 2018a.

SOUBRY, A. POHaD: why we should study future fathers. **Environ Epigenet**, v. 4, n. 2, p. dvy007, 2018b.

SPALDING, K. L.; ARNER, E.; WESTERMARK, P. O.; BERNARD, S.; BUCHHOLZ, B. A.; BERGMANN, O.; BLOMQVIST, L.; HOFFSTEDT, J.; NASLUND, E.; BRITTON, T.; CONCHA, H.; HASSAN, M.; RYDEN, M.; FRISEN, J.; ARNER, P. Dynamics of fat cell turnover in humans. **Nature**, v. 453, n. 7196, p. 783-787, 2008.

STEFAN, N.; KANTARTZIS, K.; MACHANN, J.; SCHICK, F.; THAMER, C.; RITTIG, K.; BALLETSCHOFER, B.; MACHICAO, F.; FRITSCH, A.; HÄRING, H.-U. Identification and Characterization of Metabolically Benign Obesity in Humans. **JAMA Internal Medicine**, v. 168, n. 15, p. 1609-1616, 2008.

STEFAN, N.; HÄRING, H. U.; HU, F. B.; SCHULZE, M. B. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 1, n. 2, p. 152-162, 2013.

STEIN, A. D.; ZYBERT, P. A.; VAN DE BOR, M.; LUMEY, L. H. Intrauterine famine exposure and body proportions at birth: the Dutch Hunger Winter. **Int J Epidemiol**, v. 33, n. 4, p. 831-836, 2004.

STEVENS, G. A.; SINGH, G. M.; LU, Y.; DANAEI, G.; LIN, J. K.; FINUCANE, M. M.; BAHALIM, A. N.; MCINTIRE, R. K.; GUTIERREZ, H. R.; COWAN, M.; PACIOREK, C. J.; FARZADFAR, F.; RILEY, L.; EZZATI, M. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. **Popul Health Metr**, v. 10, n. 1, p. 22, 2012.

STRAUSS, R. S.; DIETZ, W. H. Growth and development of term children born with low birth weight: effects of genetic and environmental factors. **J Pediatr**, v. 133, n. 1, p. 67-72, 1998.

STREJA, E.; MILLER, J. E.; WU, C.; BECH, B. H.; PEDERSEN, L. H.; SCHENDEL, D. E.; ULDALL, P.; OLSEN, J. Disproportionate Fetal Growth and the Risk for Congenital Cerebral Palsy in Singleton Births. **PLoS One**, v. 10, n. 5, p. e0126743, 2015.

SUDFELD, C. R.; MCCOY, D. C.; DANAEI, G.; FINK, G.; EZZATI, M.; ANDREWS, K. G.; FAWZI, W. W. Linear growth and child development in low- and middle-income countries: a meta-analysis. **Pediatrics**, v. 135, n. 5, p. e1266-1275, 2015.

SUGANAMI, T.; TANAKA, M.; OGAWA, Y. Adipose tissue inflammation and ectopic lipid accumulation [Review]. **Endocr J**, v. 59, n. 10, p. 849-857, 2012.

SUZUKI, K. Longitudinal analyses of childhood growth: evidence from Project Koshu. **Journal of Epidemiology**, v. 25, n. 1, p. 2-7, 2015.

SUZUKI, K. The developing world of DOHaD. **J Dev Orig Health Dis**, v. 9, n. 3, p. 266-269, 2018.

SZOSTAK-WĘGIEREK, D. Intrauterine nutrition: long-term consequences for vascular health. **Int J Womens Health**, v. 6, n., p. 647-656, 2014.

SZOSTAK-WĘGIEREK, D.; WAŚKIEWICZ, A.; PIOTROWSKI, W.; STEPANIAK, U.; PAJAŁ, A.; KWAŚNIEWSKA, M.; NADROWSKI, P.; NIKLAS, A.; PUCH-WALCZAK, A.; DRYGAS, W. Metabolic syndrome and its components in Polish women of childbearing age: a nationwide study. **BMC Public Health**, v. 18, n. 1, p. 15-15, 2017.

TAKEMOTO, Y.; OTA, E.; YONEOKA, D.; MORI, R.; TAKEDA, S. Japanese secular trends in birthweight and the prevalence of low birthweight infants during the last three decades: A population-based study. **Scientific reports**, v. 6, n., p. 31396-31396, 2016.

TAM, C. H.; WANG, Y.; LUAN, J.; LEE, H. M.; LUK, A. O.; TUTINO, G. E.; TONG, P. C.; KO, G. T.; OZAKI, R.; TAM, W. H.; KONG, A. P.; SO, W. Y.; CHAN, J. C.; MA, R. C. Non-linear relationship between birthweight and cardiometabolic risk factors in Chinese adolescents and adults. **Diabet Med**, v. 32, n. 2, p. 220-225, 2015.

TARDIDO, A. P.; FALCÃO, M. C. O impacto da modernização na transição nutricional e obesidade. **Rev bras nutr clín**, v. 21, n. 2, p. 117-124, 2006.

TARRY-ADKINS, J. L.; OZANNE, S. E. Poor Early Growth and Age-Associated Disease. **Subcell Biochem**, v. 91, n., p. 1-19, 2019.

TCHERNOF, A.; DESPRES, J. P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. **Physiol Rev**, v. 93, n. 1, p. 359-404, 2013.

THE, N. S.; ADAIR, L. S.; GORDON-LARSEN, P. A Study of the Birth Weight–Obesity Relation Using a Longitudinal Cohort and Sibling and Twin Pairs. **Am J Epidemiol**, v. 172, n. 5, p. 549-557, 2010.

THOMPSON, J. A.; REGNAULT, T. R. H. In Utero Origins of Adult Insulin Resistance and Vascular Dysfunction. **Semin Reprod Med**, v. 29, n. 03, p. 211-224, 2011.

THOMSON, R.; BRINKWORTH, G. D.; BUCKLEY, J. D.; NOAKES, M.; CLIFTON, P. M. Good agreement between bioelectrical impedance and dual-energy X-ray absorptiometry for estimating changes in body composition during weight loss in overweight young women. **Clin Nutr**, v. 26, n. 6, p. 771-777, 2007.

TIAN, G.; GUO, C.; LI, Q.; LIU, Y.; SUN, X.; YIN, Z.; LI, H.; CHEN, X.; LIU, X.; ZHANG, D.; CHENG, C.; LIU, L.; LIU, F.; ZHOU, Q.; WANG, C.; LI, L.; WANG, B.; ZHAO, Y.; LIU, D.; ZHANG, M.; HU, D. Birth weight and risk of type 2 diabetes: A dose-response meta-analysis of cohort studies. **Diabetes Metab Res Rev**, v., n., p. e3144, 2019.

TIAN, G.; GUO, C.; LI, Q.; LIU, Y.; SUN, X.; YIN, Z.; LI, H.; CHEN, X.; LIU, X.; ZHANG, D.; CHENG, C.; LIU, L.; LIU, F.; ZHOU, Q.; WANG, C.; LI, L.; WANG, B.; ZHAO, Y.; LIU, D.; ZHANG, M.; HU, D. Birth weight and risk of type 2 diabetes: A dose-response meta-analysis of cohort studies. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 0, n. 0, p. e3144, 2019.

TIAN, J. Y.; CHENG, Q.; SONG, X. M.; LI, G.; JIANG, G. X.; GU, Y. Y.; LUO, M. Birth weight and risk of type 2 diabetes, abdominal obesity and hypertension among Chinese adults. **Eur J Endocrinol**, v. 155, n. 4, p. 601-607, 2006.

TREIT, S.; ZHOU, D.; CHUDLEY, A. E.; ANDREW, G.; RASMUSSEN, C.; NIKKEL, S. M.; SAMDUP, D.; HANLON-DEARMAN, A.; LOOCK, C.; BEAULIEU, C. Relationships between Head Circumference, Brain Volume and Cognition in Children with Prenatal Alcohol Exposure. **PLoS One**, v. 11, n. 2, p. e0150370, 2016.

TSUBAHARA, M.; SHOJI, H.; MORI, M.; MATSUNAGA, N.; IKENO, M.; HISATA, K.; OKUMURA, A.; SHIMIZU, T. Glucose metabolism soon after birth in very premature infants with small- and appropriate-for-gestational-age birth weights. **Early Hum Dev**, v. 88, n. 9, p. 735-738, 2012.

TSUZAKI, S.; MATSUO, N.; SAITO, M.; OSANO, M. The head circumference growth curve for Japanese children between 0-4 years of age: comparison with Caucasian children and correlation with stature. **Ann Hum Biol**, v. 17, n. 4, p. 297-303, 1990.

TYRRELL, J. S.; YAGHOOTKAR, H.; FREATHY, R. M.; HATTERSLEY, A. T.; FRAYLING, T. M. Parental diabetes and birthweight in 236 030 individuals in the UK biobank study. **Int J Epidemiol**, v. 42, n. 6, p. 1714-1723, 2013.

UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND. **The State of the World's Children 2016: Executive Summary. A Fair Chance for Every Child**: UNICEF, 2016

UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND. **The State of the Worlds Children 2017: Children in a Digital World**: ERIC, 2017

VAAG, A. Low birth weight and early weight gain in the metabolic syndrome: consequences for infant nutrition. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 104 Suppl 1, n., p. S32-34, 2009.

VAHLQUIST, B.; ENGSNER, G.; SJÖGREN, I. Malnutrition and Size of the Cerebral Ventricles: Echoencephalographic Studies in Infants and Young Children Preliminary Communication. **Acta Pædiatrica**, v. 60, n. 5, p. 533-539, 1971.

VALDEZ, J. M.; DÍAZ, M. E. C. ESTADOS CARENCIALES Y REPERCUSIÓN EN EL SNC. **Vol. 82 (Suplemento No. 2) 2014 pp. S1-108**, v. 82, n. 1, p. 69, 2014.

VAN HULST, A.; BARNETT, T. A.; PARADIS, G.; ROY-GAGNON, M. H.; GOMEZ-LOPEZ, L.; HENDERSON, M. Birth Weight, Postnatal Weight Gain, and Childhood Adiposity in Relation to Lipid Profile and Blood Pressure During Early Adolescence. **J Am Heart Assoc**, v. 6, n. 8, p., 2017.

VAN HULST, A.; PARADIS, G.; BENEDETTI, A.; BARNETT, T. A.; HENDERSON, M. Pathways Linking Birth Weight and Insulin Sensitivity in Early Adolescence: A Double Mediation Analysis. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 103, n. 12, p. 4524-4532, 2018.

VEIGA, G. R.; FERREIRA, H. S.; SAWAYA, A. L.; CALADO, J.; FLORENCIO, T. M. Dyslipidaemia and undernutrition in children from impoverished areas of Maceio, state of Alagoas, Brazil. **Int J Environ Res Public Health**, v. 7, n. 12, p. 4139-4151, 2010.

VELAZQUEZ-BAUTISTA, M.; LOPEZ-SANDOVAL, J. J.; GONZALEZ-HITA, M.; VAZQUEZ-VALLS, E.; CABRERA-VALENCIA, I. Z.; TORRES-MENDOZA, B. M. Association of metabolic syndrome with low birth weight, intake of high-calorie diets and acanthosis nigricans in children and adolescents with overweight and obesity. **Endocrinol Diabetes Nutr**, v. 64, n. 1, p. 11-17, 2017.

VELOSO, H. J.; SILVA, A. A.; BARBIERI, M. A.; GOLDANI, M. Z.; LAMY FILHO, F.; SIMOES, V. M.; BATISTA, R. F.; ALVES, M. T.; BETTIOL, H. Secular trends in the rate of low birth weight in Brazilian State Capitals in the period 1996 to 2010. **Cad Saude Publica**, v. 29, n. 1, p. 91-101, 2013.

VICTORA, C. G.; ADAIR, L.; FALL, C.; HALLAL, P. C.; MARTORELL, R.; RICHTER, L.; SACHDEV, H. S. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. **Lancet**, v. 371, n. 9609, p. 340-357, 2008.

VICTORA, C. G.; DE ONIS, M.; HALLAL, P. C.; BLÖSSNER, M.; SHRIMPTON, R. Worldwide Timing of Growth Faltering: Revisiting Implications for Interventions. **Pediatrics**, v. 125, n. 3, p. e473-e480, 2010.

WADHWA, P. D.; BUSS, C.; ENTRINGER, S.; SWANSON, J. M. Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. **Semin Reprod Med**, v. 27, n. 5, p. 358-368, 2009.

WADHWA, P. D.; BUSS, C.; ENTRINGER, S.; SWANSON, J. M. Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. **Semin Reprod Med**, v. 27, n. 5, p. 358-368, 2009.

WADSWORTH, M.; BUTTERWORTH, S.; MARMOT, M.; ECOB, R.; HARDY, R. Early growth and type 2 diabetes: evidence from the 1946 British birth cohort. **Diabetologia**, v. 48, n. 12, p. 2505-2510, 2005.

WALKER, S. P.; WACHS, T. D.; GRANTHAM-MCGREGOR, S.; BLACK, M. M.; NELSON, C. A.; HUFFMAN, S. L.; BAKER-HENNINGHAM, H.; CHANG, S. M.; HAMADANI, J. D.; LOZOFF, B.; GARDNER, J. M.; POWELL, C. A.; RAHMAN, A.; RICHTER, L. Inequality in early childhood: risk and protective factors for early child development. **Lancet**, v. 378, n. 9799, p. 1325-1338, 2011.

WANG, C.; ROY-GAGNON, M. H.; LEFEBVRE, J. F.; BURKETT, K. M.; DUBOIS, L. Modeling gene-environment interactions in longitudinal family studies: a comparison of methods and their application to the association between the IGF pathway and childhood obesity. **BMC Med Genet**, v. 20, n. 1, p. 9, 2019.

WANG, J.; THORNTON, J. C.; BARI, S.; WILLIAMSON, B.; GALLAGHER, D.; HEYMSFIELD, S. B.; HORLICK, M.; KOTLER, D.; LAFERRERE, B.; MAYER, L.; PI-

SUNYER, F. X.; PIERSON, R. N., JR. Comparisons of waist circumferences measured at 4 sites. **Am J Clin Nutr**, v. 77, n. 2, p. 379-384, 2003.

WANG, N.; NING, Z.; XIA, F.; CHEN, C.; CHENG, J.; CHEN, Y.; LU, Y. Exposure to famine in early life and chronic kidney diseases in adulthood. **Nutrition & Diabetes**, v. 8, n. 1, p. 4, 2018.

WANG, X.; ZHU, J.; GUO, C.; SHI, H.; WU, D.; SUN, F.; SHEN, L.; GE, P.; WANG, J.; HU, X.; CHEN, J.; YU, G. Growth of infants and young children born small for gestational age: growth restriction accompanied by overweight. **The Journal of international medical research**, v. 46, n. 9, p. 3765-3777, 2018.

WANG, Y.; VISCARRA, J.; KIM, S. J.; SUL, H. S. Transcriptional regulation of hepatic lipogenesis. **Nat Rev Mol Cell Biol**, v. 16, n. 11, p. 678-689, 2015.

WATERLAND, R. A.; GARZA, C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 69, n. 2, p. 179-197, 1999.

WATERLOW, J. C. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. **British Medical Journal**, v. 3, n. 5826, p. 566-569, 1972.

WATERLOW, J. C. Nutrition and the developing brain. **Lancet**, v. 1, n. 7800, p. 425-426, 1973.

WEBER, M.; GROTE, V.; CLOSA-MONASTEROLO, R.; ESCRIBANO, J.; LANGHENDRIES, J. P.; DAIN, E.; GIOVANNINI, M.; VERDUCI, E.; GRUSZFELD, D.; SOCHA, P.; KOLETZKO, B. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. **Am J Clin Nutr**, v. 99, n. 5, p. 1041-1051, 2014.

WEI, J. N.; SUNG, F. C.; LI, C. Y.; CHANG, C. H.; LIN, R. S.; LIN, C. C.; CHIANG, C. C.; CHUANG, L. M. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in taiwan. **Diabetes Care**, v. 26, n. 2, p. 343-348, 2003.

WEST-EBERHARD, M. J. Phenotypic Plasticity and the Origins of Diversity. **Annual Review of Ecology and Systematics**, v. 20, n. 1, p. 249-278, 1989.

WEST-EBERHARD, M. J. Nutrition, the visceral immune system, and the evolutionary origins of pathogenic obesity. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 116, n. 3, p. 723-731, 2019.

WHINCUP, P. H.; KAYE, S. J.; OWEN, C. G.; HUXLEY, R.; COOK, D. G.; ANAZAWA, S.; BARRETT-CONNOR, E.; BHARGAVA, S. K.; BIRGISDOTTIR, B. E.; CARLSSON, S.; DE ROOIJ, S. R.; DYCK, R. F.; ERIKSSON, J. G.; FALKNER, B.; FALL, C.; FORSEN, T.; GRILL, V.; GUDNASON, V.; HULMAN, S.; HYPONEN, E.; JEFFREYS, M.; LAWLOR, D. A.; LEON, D. A.; MINAMI, J.; MISHRA, G.; OSMOND, C.; POWER, C.; RICH-EDWARDS, J. W.; ROSEBOOM, T. J.; SACHDEV, H. S.; SYDDALL, H.; THORSODDOTTIR, I.; VANHALA, M.; WADSWORTH, M.; YARBROUGH, D. E. Birth

weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. **JAMA**, v. 300, n. 24, p. 2886-2897, 2008.

WHO. **Final Report, Technical Report Series N. 27 (Expert Group on Prematurity)**: secondary title. Geneva: World Health Organization, 1950, 15 p.

WHO. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 56, n. 3, p. 247-253, 1977.

WHO. Physical status : the use of and interpretation of anthropometry , report of a WHO expert committee. **Geneva : World Health Organization**, v. WHO techni, n., p., 1995.

WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. (**WHO technical report series ; 894**), v. 894, n., p., 2000.

WHO. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation, Geneva, 8–11 December 2008. **World Health Organization**, v., n., p. 47, 2011.

WILLIAMS, E. P.; MESIDOR, M.; WINTERS, K.; DUBBERT, P. M.; WYATT, S. B. Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. **Curr Obes Rep**, v. 4, n. 3, p. 363-370, 2015.

WINICK, M.; NOBLE, A. Cellular response in rats during malnutrition at various ages. **J Nutr**, v. 89, n. 3, p. 300-306, 1966.

WINICK, M. Cellular changes during placental and fetal growth. **Am J Obstet Gynecol**, v. 109, n. 1, p. 166-176, 1971.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. **Geneva: World Health Organization**, v., n., p., 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global nutrition targets 2025: low birth weight policy brief**: secondary title. Geneva: World Health Organization, 2014, 8 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Health Organization obesity and overweight fact sheet**: secondary title. Geneva: WHO, 2016.

XIA, Q.; CAI, H.; XIANG, Y. B.; ZHOU, P.; LI, H.; YANG, G.; JIANG, Y.; SHU, X. O.; ZHENG, W.; XU, W. H. Prospective cohort studies of birth weight and risk of obesity, diabetes, and hypertension in adulthood among the Chinese population. **J Diabetes**, v. 11, n. 1, p. 55-64, 2019.

YAJNIK, C. Interactions of perturbations in intrauterine growth and growth during childhood on the risk of adult-onset disease. **Proc Nutr Soc**, v. 59, n. 2, p. 257-265, 2000.

YAJNIK, C. S. The lifecycle effects of nutrition and body size on adult adiposity, diabetes and cardiovascular disease. **Obesity Reviews**, v. 3, n. 3, p. 217-224, 2002.

YAJNIK, C. S.; YUDKIN, J. S. The Y-Y paradox. **Lancet**, v. 363, n. 9403, p. 163, 2004.

YAJNIK, C. S. Transmission of Obesity-Adiposity and Related Disorders from the Mother to the Baby. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 64(suppl 1), n. Suppl. 1, p. 8-17, 2014.

YANG, Z.; HUFFMAN, S. L. Nutrition in pregnancy and early childhood and associations with obesity in developing countries. **Matern Child Nutr**, v. 9, n. S1, p. 105-119, 2013.

YATSUYA, H.; LI, Y.; HILAWA, E. H.; OTA, A.; WANG, C.; CHIANG, C.; ZHANG, Y.; UEMURA, M.; OSAKO, A.; OZAKI, Y.; AOYAMA, A. Global trend in overweight and obesity and its association with cardiovascular disease incidence. **Circ J**, v. 78, n. 12, p. 2807-2818, 2014.

YKI-JÄRVINEN, H.; TASKINEN, M.-R. Interrelationships Among Insulin's Antilipolytic and Glucoregulatory Effects and Plasma Triglycerides in Nondiabetic and Diabetic Patients With Endogenous Hypertriglyceridemia. **Diabetes**, v. 37, n. 9, p. 1271-1278, 1988.

YU, Y.; WANG, L.; LIU, H.; ZHANG, S.; WALKER, S. O.; BARTELL, T.; WANG, X. Body mass index and waist circumference rather than body adiposity index are better surrogates for body adiposity in a Chinese population. **Nutr Clin Pract**, v. 30, n. 2, p. 274-282, 2015.

ZAKI, M. E.; HASSAN, N. E.; EL-MASRY, S. A. Head circumference reference data for Egyptian children and adolescents. **East Mediterr Health J**, v. 14, n. 1, p. 69-81, 2008.

ZENG, Q.; HE, Y.; DONG, S.; ZHAO, X.; CHEN, Z.; SONG, Z.; CHANG, G.; YANG, F.; WANG, Y. Optimal cut-off values of BMI, waist circumference and waist:height ratio for defining obesity in Chinese adults. **Br J Nutr**, v. 112, n. 10, p. 1735-1744, 2014.

ZHOU, J.; DANG, S.; ZENG, L.; GAO, W.; WANG, D.; LI, Q.; JIANG, W.; PEI, L.; LI, C.; YAN, H. Rapid Infancy Weight Gain and 7- to 9-year Childhood Obesity Risk: A Prospective Cohort Study in Rural Western China. **Medicine (Baltimore)**, v. 95, n. 16, p. e3425-e3425, 2016.

**ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA****UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Maceió – AL, 10/12/2012

Senhor (a) Pesquisador (a), Haroldo da Silva Ferreira  
Monica Lopes de Assumpção  
Tema Maria de Menezes Toledo Florêncio  
Bernardo Lessa Horta

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) 07/12/2012, em e com base no parecer emitido pelo (a) relator (a) do processo nº 09093012.0.0000.5013 sob o título, **II Diagnóstico de Saúde da População Materno-Infantil do Estado de Alagoas**, vem por meio deste instrumento comunicar a aprovação do processo supra citado, com base no item VIII.13, b, da Resolução nº 196/96.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 196/96, item V.4).

É papel do(a) pesquisador(a) assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e sua justificativa. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o(a) pesquisador(a) ou patrocinador(a) deve enviá-los à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem incluídas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item IV. 2.e).

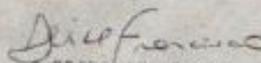
Relatórios parciais e finais devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos no Cronograma do Protocolo e na Res. CNS, 196/96.

Na eventualidade de esclarecimentos adicionais, este Comitê coloca-se a disposição dos interessados para o acompanhamento da pesquisa em seus dilemas éticos e exigências contidas nas Resoluções supra - referidas.

Esta aprovação não é válida para subprojetos oriundos do protocolo de pesquisa acima referido.

(\*) Áreas temáticas especiais.

Válido até Dezembro de 2013.

  
Prof. Dr. Jose Jeleno Francisco  
Coordenador do Comitê de  
Ética em Pesquisa - UFAL