Leide Irislayne Macena da Costa e Silva

**O efeito intergeracional no peso ao nascer e suas
relações com as condições maternas, em crianças
nascidas a termo no Hospital Universitário da USP**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Pediatria

Orientadora: Profa. Dra. Sandra Josefina Ferraz Ellero Grisi

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Leide Irislayne Macena da Costa e

O efeito intergeracional no peso ao nascer e suas relações com as condições maternas, em crianças nascidas a termo no Hospital Universitário da USP / Leide Irislayne Macena da Costa e Silva. -- São Paulo, 2014.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.

Orientadora: Sandra Josefina Ferraz Ellero Grisi.

Descritores: 1.Peso ao nascer 2.Recém nascido de baixo peso 3.Relação entre gerações 4.Epigênese genética 5.Efeitos tardios da exposição pré-natal 6.Exposição materna 7.Obesidade/complicações 8.Países em desenvolvimento 9.Brasil 10.Estatura

USP/FM/DBD-269/14

“O que vale na vida não é o ponto
de partida e sim a caminhada.
Caminhando e semeando,
no final terá o que colher”

Cora Coralina

DEDICATÓRIA

Ao Murilo, meu filho, e às crianças do Brasil

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela proteção e perseverança.

À Profa. Dra. Sandra Josefina Ferraz Ellero Grisi pela possibilidade, orientação, paciência, confiança, e presença em todos os momentos da pesquisa.

À Profa. Dra. Ana Maria de Ulhôa Escobar pelo grande incentivo, competência, afeto e importantes sugestões durante toda essa investigação.

À Profa. Dra. Alexandra Valéria Maria Brentani pelo apoio e importantes sugestões durante todo o desenvolvimento do trabalho.

À Dra. Maria Helena Valente pela presença na minha vida por anos, por ter despertado o meu interesse na realização desse trabalho, pelo aprendizado, carinho, amizade, força e resiliência.

Ao meu marido Gualtiero pelo companheirismo, compreensão, paciência, incentivo, e amor.

À minha mãe Ilma e tia Alba, pela pessoa que sou, pelo amor, segurança, e apoio incondicional, além de qualquer barreira.

À minha amiga de infância e irmã escolhida, bióloga Thais Moreto Teramussi, pelo carinho, incentivo e torcida sempre.

Às minhas jovens irmãs Emilly e Endy, pelo carinho e atenção ao meu filho durante o desenvolvimento da pesquisa.

Aos Professores, Colegas e Funcionários da Escola de Enfermagem da USP e do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da

USP, pela importância fundamental na minha formação acadêmica e aprimoramento profissional.

À Dra. Filumena Maria da Silva Gomes pela parceria, sabedoria, incentivo, grande apoio e dedicação a mim nos momentos mais difíceis e de insegurança, e linda amizade conquistada.

Aos Professores que colaboraram imensamente com suas valiosas sugestões durante minha qualificação: Dra. Rosa Resegue Ferreira da Silva, Prof. Dr. Alfredo Elias Gilio, Prof. Dr. Paulo Francisco Ramos Margarido.

À equipe do SCESTLAU do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, pela atenção, paciência e agilidade, com agradecimento especial para a Sra. Marli Solange Barbosa Baldoni, e à Sra. Georgina Falcão Gonçalves, pela competência e colaboração.

Às Dra. Ana Paula Scoleze Ferrer e Dra. Maria Lúcia Bourroul, pelo carinho, atenção, estímulo e torcida.

À Eliana Bonilha (SINASC) e à Margarete Jordani (Fundação SEADE), pela atenção concedida.

À Victória Gomes Cirino, estudante de psicologia e jornalismo, pela disponibilidade, tradução e importantes correções.

À Dra. Maria Eugênia Pesaro, do Centro de Referência/Instituto da Criança e Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da USP, pelo incentivo e empenho.

À bibliotecária Mariza Kasue Umetsu Yoshikawa pela ajuda incondicional em todos os momentos.

Ao estatístico André Covic, pela sabedoria e disponibilidade.

Às Enfa. Ilva Marico Mizumoto Aragaki e Enfa. Chang Yi Wei, e equipe da Maternidade e Centro Obstétrico do HU-USP, pela atenção e disponibilidade.

Ao Museu Histórico Prof. Carlos da Silva Lacaz da FMUSP, e ao seu Coordenador Dr. André Mota, pela orientação e pela disponibilidade do acervo da pesquisadora Maria Lúcia Mott sobre a Maternidade de São Paulo.

Às colegas do CORA-HU-USP, pela afeição e incentivo.

Às mães e recém-nascidos do HU-USP, que tornaram possível essa investigação.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Símbolos

Lista de Figuras

Lista de Gráficos

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
2	HIPÓTESE DO ESTUDO	16
3	OBJETIVOS	18
4	MÉTODOS	20
4.1	Tipo de estudo.....	21
4.2	Local de estudo.....	21
4.3	Populações do estudo.....	21
4.4	Critérios de inclusão.....	22
4.5	Critérios de exclusão.....	22
4.6	Constituição da população de binômios mães-crianças	22
4.7	Protocolo do estudo	24
4.7.1	Busca da população materna com a informação documentada do próprio peso ao nascer	24
4.7.2	Busca da população de crianças com a informação documentada do próprio peso ao nascer	26
4.7.3	Avaliação dos dados dos binômios mães-crianças	27
4.8	Variáveis do estudo.....	28
4.8.1	Variáveis independentes	28
4.8.2	Variáveis dependentes	28
4.9	Tratamento Estatístico dos Resultados.....	34
4.10	Aspectos éticos	36

5	RESULTADOS.....	37
6	DISCUSSÃO	50
7	CONCLUSÕES	63
8	ANEXO	65
9	REFERÊNCIAS	68
	APÊNDICE.....	89
	Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIG	Adequado para a Idade Gestacional
BPN	Baixo Peso ao Nascer
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
χ^2	<i>Chi-quadrado</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DNV	Declaração de Nascido Vivo
DP	Desvio Padrão
EFC	Ensino Fundamental Completo
EFI	Ensino Fundamental Incompleto
EMC	Ensino Médio Completo
ESC	Ensino Superior Completo
ESI	Ensino Superior Incompleto
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GIG	Grande para a Idade Gestacional
GIGs	Grandes para a Idade Gestacional
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
HII	Hipótese da Influência Intergeracional
HU-USP	Hospital Universitário da Universidade de São Paulo
IG	Idade Gestacional
IGs	Idades Gestacionais
IMC	Índice de Massa Corpórea
IMC pg materno	Índice de Massa Corpórea pré-gestacional materno
IR	Índice Ponderal de Rohrer
ITU	Infecção do Trato Urinário
N	Não
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PIG	Pequeno para a Idade Gestacional
PIGs	Pequenos para a Idade Gestacional

PN	Peso ao Nascer
RCIU	Restrição do Crescimento Intrauterino
RNA	Ácido Ribonucleico
S	Sim
SPSS	<i>Statistical Package for Social Science for Windows</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
+	mais
-	menos
<	menor
>	maior
≤	menor ou igual
≥	maior ou igual
↓	diminuição
g	gramas
Kg	quilograma
Kg/m ²	quilograma por metro quadrado
cm	centímetro
m	metro
n	número

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismos das influências intergeracionais no peso ao nacer e no crescimento linear	6
--	---

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Correlação do IMC pré-gestacional materno e peso ao nascer da criança de cada binômio mãe-criança	47
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1a.	Caracterização dos aspectos maternos dos binômios mães-crianças (mães nascidas entre 1972-1998)	38
Tabela 1b.	Caracterização dos aspectos maternos dos binômios mães-crianças (mães nascidas entre 1972-1998)	39
Tabela 2.	Caracterização dos aspectos das crianças dos binômios mães-crianças (crianças nascidas entre 1999-2014).....	41
Tabela 3.	Médias de peso de nascimento e desvios-padrão dos binômios mães-crianças	42
Tabela 4.	Estudo do baixo peso ao nascer da criança (< 2.500g) – Grupo I	43
Tabela 5.	Estudo do peso ao nascer da criança $\geq 3.500\text{g}$ – Grupo II	44
Tabela 6.	Estudo do comprimento ao nascer da criança $\leq 47,5\text{cm}$ – Grupo III	49

RESUMO

Silva LIMC. *O efeito intergeracional no peso ao nascer e suas relações com as condições maternas, em crianças nascidas a termo no Hospital Universitário da USP* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Brasil; 2014. 88p.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Vários estudos têm mostrado o peso ao nascer de ambos os pais como preditor do peso de nascimento do descendente, com correlação mais fortemente transmitida através da linhagem materna, sugerindo que exposições desfavoráveis à mãe desde a sua própria vida intrauterina até os períodos de pré-concepção e gestacional, além dos genes herdados, influenciam o tamanho ao nascimento da prole. A preocupação atual se relaciona ao ciclo intergeracional do baixo peso ao nascer ou do peso ao nascer elevado entre gerações, com todos os agravos imediatos e a longo prazo que estão implicados em nascer pequeno para a idade gestacional e/ou baixo peso ou grande para a idade gestacional e/ou macrossômico. O presente trabalho tem o objetivo de estudar a correlação entre o peso ao nascer da criança com o peso ao nascer da mãe, com as condições maternas, em crianças nascidas a termo no Hospital Universitário da USP (HU-USP). **MÉTODOS:** Foram identificados 773 binômios mães-crianças, 773 crianças nascidas de 558 mães, com a informação documentada do peso ao nascer tanto do bebê quanto da mãe. As informações referentes aos antecedentes maternos, pré-natal e parto, e as medidas antropométricas de nascimento da criança e da mãe foram obtidas através do registro em prontuários, sendo 83,8% das mães nascidas no HU-USP. Foram constituídos grupos de estudo de peso ao nascer da criança [< 2.500 gramas (g) e ≥ 3.500 gramas (g)], e também foi realizado o estudo do comprimento ao nascer da criança $\leq 47,5$ cm (quartil inferior). Foram utilizados *Chi-quadrado* ou teste exato de *Fisher*, *Spearman's Rho*, e *Odds-Ratio* para investigar as relações entre o peso e comprimento ao nascer das crianças com variáveis maternas e das próprias crianças. **RESULTADOS:** As meninas (nascidas entre 1999-2014) foram mais pesadas ao nascer do que as suas mães (nascidas entre 1972-1998), com uma média no aumento do peso ao nascer de 79g entre as duas gerações. O peso ao nascer da criança < 2.500 g não apresentou correlação alguma com o peso ao nascer materno < 2.500 g (*Fisher* 0,264*; *Spearman's Rho* 0,048; OR 2,1 e OR lower 0,7), e com a estatura materna na gestação no quartil inferior (< 157 cm) (Chi^2 sig 0,323; com *Spearman's Rho* 0,036; OR 1,5 e OR lower 0,7). O baixo peso ao nascer da criança (< 2.500 g) foi levemente correlacionado com o uso de drogas pela mãe durante a gestação (*Fisher* 0,083*; *Spearman's Rho* 0,080; OR 4,9 e OR lower 1,0). O peso ao nascer da criança < 2.500 g

mostrou correlação acentuada com a idade gestacional menor que 38 semanas e 3 dias (Chi^2 sig 0,002; Spearman's Rho 0,113; OR 3,2 e OR lower 1,5). O peso ao nascer da criança ≥ 3.500 g apresentou forte correlação com o peso ao nascer materno ≥ 3.500 g (Chi^2 sig 0; Spearman's Rho +0,142; OR 0,5** e OR upper 0,7); sendo que quanto maior o IMC pré-gestacional da mãe maior a correlação com o peso de nascimento da criança ≥ 3.500 g [(IMC materno pré gestacional $\geq 25,0$ kg/m² com Chi^2 sig 0,013; Spearman's Rho 0,09; OR 1,54 e OR upper 2,17) e (IMC materno pré gestacional $\geq 30,0$ kg/m² com Chi^2 sig 0; Spearman's Rho 0,137; OR 2,58 e OR upper 4,26)]. O peso ao nascer da criança ≥ 3.500 g também foi correlacionado com o parto cesareano (Chi^2 sig 0; Spearman's Rho +0,132; OR 0,5** e OR upper 0,8). O comprimento ao nascer da criança no quartil inferior ($\leq 47,5$ cm) mostrou-se significativo em mães que nasceram com peso < 3.500 g (Chi^2 sig 0; Spearman's Rho -0,154; OR 3,2** e OR lower 1,8). O comprimento ao nascer da criança $\leq 47,5$ cm apresentou forte correlação com o uso de drogas pela mãe durante a gestação (Chi^2 sig 0,004; Spearman's Rho 0,105; OR 4,3 e OR lower 1,5). O comprimento ao nascer da criança $\leq 47,5$ cm apresentou tênue correlação com a estatura materna no quartil inferior (<157 cm) e com o tabagismo na gestação, evidenciados pelo Chi^2 sig 0,012; Spearman's Rho 0,091; OR 1,6 e OR lower 1,1 e Chi^2 sig 0,012; Spearman's Rho 0,091; OR 1,7 e OR lower 1,1, respectivamente. **CONCLUSÕES:** O peso de nascimento da mãe ≥ 3.500 g e o sobrepeso ou obesidade pré-gestacional materna foram correlacionados com o peso ao nascer da criança ≥ 3.500 g e maior comprimento ao nascer do recém-nascido, acoplado à tendência do aumento do peso ao nascer entre gerações de mães e filhas. Também, os descendentes com menores comprimentos ao nascimento são os filhos das mulheres com as mais baixas estaturas. A co-existência do ciclo intergeracional da obesidade e da “falência do crescimento” se mostrou presente na população estudada.

Descritores: 1.Peso ao Nascer 2.Recém Nascido de Baixo Peso 3.Relção entre Gerações 4.Epigênese Genética 5.Efeitos Tardios da Exposição Pré-Natal 6.Exposição Materna 7.Obesidade/complicações 8.Países em Desenvolvimento 9.Brasil 10.Estatura

SUMMARY

Silva LIMC. *The intergenerational effect on birth weight and its relations to maternal conditions in term infants born in the "Hospital Universitário" from the University of São Paulo* [dissertation]. São Paulo: School of Medicine, University of São Paulo, Brazil; 2014. 88p.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Many studies have shown that both parents' birth weight acts as a predictor for the descendant birth weight, with the correlation more strongly transmitted through maternal line. This suggests that adverse expositions to the mother, from her own intrauterine life until the pre-conception and pregnancy periods, in addition to the inherited genes, influences the size of the offspring at birth. The current preoccupation relates to the intergenerational cycle of low birth weight or increased birth weight between the generations, with all the immediate and long term aggravations that are implied in small birth size for the gestational age and/or low birth weight or large birth size for the gestational age and/or macrosomic. The present research aims to study the correlation between the child's birth weight with the mother's birth weight, and maternal conditions, in term infants born in the "Hospital Universitário" from the University of São Paulo. **METHODS:** 773 mother-infant binomials were identified (773 children born from 558 mothers) with information on both the baby's and the mother's birth weight recorded. The information referring to maternal antecedents, pre-natal, parturition and birth anthropometric measures of the infant and the mother were obtained through the registrations of their medical records. 83.8% of the mothers were born in the "Hospital Universitário". Group studies were constituted, dividing the sample according to birth weight [< 2.500 grams (g) and ≥ 3.500 grams (g)]. The length at birth was also studied in children $\leq 47,5$ cm (lower quartile). Chi-squared test or Fisher's exact test, Spearman's Rho and Odds-Ratio were performed in order to investigate the relation between the children's weight and length at birth and the mothers' and children's variables. **RESULTS:** The girls (born between 1999 and 2014) were heavier at birth than their mothers (born between 1972 and 1998), with an average increase at birth weight between the generations of 79 grams. The child's birth weight < 2.500 grams did not show any correlation with maternal birth weight < 2.500 grams (*Fisher 0.264**; *Spearman's Rho 0.048*; *OR 2.1 and OR lower 0.7*) nor with maternal stature below the lower quartile (< 157 cm) (*Chi² sig 0.323*; *with Spearman's Rho 0.036*; *OR 1.5 and OR lower 0.7*). The child's low birth weight (< 2.500 g) was lightly correlated with drug use by the mother during pregnancy (*Fisher 0.083**; *Spearman's Rho 0.080*; *OR 4.9 and OR lower 1.0*). The child's birth weight < 2.500 g showed increased correlation with gestational age lower

than 38 weeks and 3 days (Chi^2 sig 0.002; Spearman's Rho 0.113; OR 3.2 and OR lower 1.5). The child's weight at birth ≥ 3.500 g showed strong correlation with maternal weight at birth ≥ 3.500 g (Chi^2 sig 0; Spearman's Rho +0.142; OR 0.5** and OR upper 0.7). It was also revealed that the higher the maternal pre-pregnancy BMI, the stronger the correlation with child's birth weight ≥ 3.500 g was [(maternal pre-pregnancy BMI $\geq 25,0$ kg/m² with Chi^2 sig 0.013; Spearman's Rho 0.09; OR 1.54 and OR upper 2.17) and (maternal pre-pregnancy BMI $\geq 30,0$ kg/m² with Chi^2 sig 0; Spearman's Rho 0.137; OR 2.58 and OR upper 4.26)]. The child's weight at birth ≥ 3.500 g was also correlated with Caesarean section (Chi^2 sig 0; Spearman's Rho +0.132; OR 0.5** and OR upper 0.8). Child's length at birth in the lower quartile ($\leq 47,5$ cm) was significant in mothers who were born with weight < 3.500 g (Chi^2 sig 0; Spearman's Rho -0.154; OR 3.2** and OR lower 1.8). The child's length at birth $\leq 47,5$ cm showed strong correlation with drug use by the mother during pregnancy (Chi^2 sig 0.004; Spearman's Rho 0.105; OR 4.3 and OR lower 1.5). The child's length at birth $\leq 47,5$ cm showed tenuous correlation with maternal stature in the lower quartile (< 157 cm) and with gestational smoking, demonstrated by Chi^2 sig 0.012; Spearman's Rho 0.091; OR 1.6 and OR lower 1.1 and Chi^2 sig 0.012; Spearman's Rho 0.091; OR 1.7 and OR lower 1.1, respectively. **CONCLUSIONS:** The mother's weight at birth ≥ 3.500 g and the prenatal overweight or obesity were correlated with the child's weight at birth ≥ 3.500 g and increased length at birth of the newborn, coupled with the tendency of increasing birth weight between generations of mothers and daughters. Also, descendants with smaller length at birth are the children of women with the lowest statures. The coexistence of the intergenerational vicious cycle of obesity and of "growth failure" was found on the studied population.

Descriptors: 1.Birth Weight 2.Infant, Low Birth Weight 3.Intergenerational Relations 4.Epigenesis, Genetic 5.Prenatal Exposure Delayed Effects 6.Maternal Exposure 7.Obesity/complications 8.Developing Countries 9.Brazil 10.Body Height

1 INTRODUÇÃO

O peso ao nascer é o resultado do crescimento fetal e da duração da gestação, cada um com diferentes contribuições e repercussões. Ao remover a contribuição da idade gestacional, o peso ao nascer é o primeiro passo para entender os determinantes do crescimento fetal¹.

A saúde e a sobrevivência do recém-nascido estão intimamente associadas ao seu peso de nascimento, com aqueles que nascem com baixo peso apresentando maior risco de atraso no crescimento infantil, de doenças infecciosas e de morte durante a infância². Por outro lado, aqueles que nascem a termo e com pesos excessivos estão associados a complicações durante o parto e aumento do risco de obesidade na infância^{3, 4}.

O baixo peso ao nascer (BPN) é definido pela OMS (Organização Mundial da Saúde) como inferior a 2.500 gramas, com prevalência mundial de 15,5%, cerca de 20,6 milhões de recém-nascidos por ano, sendo que 96,5% deles estão nos países em desenvolvimento². No Brasil, a prevalência varia de 6,8% a 9,0%, com percentuais mais elevados nas regiões Sudeste e Sul, principalmente nos municípios de maior tamanho populacional⁵. O parto prematuro, antes das 37 semanas de idade gestacional e nascer pequeno para a idade gestacional (PIG), definido como aqueles com peso abaixo do décimo percentil para a idade gestacional (IG), podem determinar o baixo peso ao nascer^{6,7}.

A criança pode ser PIG por ser constitucionalmente pequena ou por apresentar restrição de crescimento intrauterino (RCIU), definido como um ritmo mais lento do que a taxa no crescimento fetal esperada para a população e para o potencial de crescimento específico de determinado indivíduo⁶. Por outro lado, um peso ao nascer acima do percentil 10 não denota o crescimento fetal normal em todos os casos, pois depende da estatura ao nascer e perímetro cefálico ao nascer. A taxa de crescimento fetal pode sofrer um declínio patológico no final da gestação, e mesmo assim, o peso de nascimento ainda ser superior ao percentil 10, o que

implica em um feto que sofreu restrição do crescimento e possui uma maior morbidade perinatal⁸.

A RCIU geralmente é responsável pelos nascidos com baixo peso ao nascer nos países em desenvolvimento, enquanto que a prematuridade é a principal causa nos países desenvolvidos^{2, 6}. A definição do crescimento fetal normal ainda é um desafio e fruto de investigação⁹. Desse modo o BPN abrange um grupo heterogêneo de crianças, alguns nascem a termo porém pequenos para a idade gestacional, outros nascem prematuros e adequados para a idade gestacional (AIG), e ainda existem aqueles que são pequenos e prematuros².

Os recém-nascidos são classificados grandes para a idade gestacional (GIG) quando o peso ao nascer para a idade gestacional está acima do percentil 90, e macrossômicos geralmente quando nascem com peso maior do que 4.000 gramas⁷. Esses dois grupos de bebês apresentam maior predisposição para asfixia perinatal e distúrbios eletrolíticos e metabólicos como hipoglicemia e hiperbilirrubinemia³. A prevalência de macrossomia fetal nos Estados Unidos foi de 9,2% no ano de 2002¹⁰. No Brasil a frequência encontrada varia de 5,4%¹¹ a 6,7%¹².

O tamanho normal do feto ao nascer varia significativamente pela raça, etnia, sexo, paridade e estatura materna, bem como os fatores genéticos e fisiológicos. Assim, um determinado tamanho fetal pode ser considerado normal para uma mulher baixa e magra, mas pode refletir RCIU para uma mulher grande e alta⁹.

O ambiente intrauterino criado pela mãe tem maior influência no tamanho do feto do que os efeitos genéticos maternos, paternos ou do próprio feto. O feto é totalmente dependente da sua mãe para a sua nutrição e para a previsão do ambiente nutricional no qual vai nascer¹³. Apesar da grande variabilidade dos determinantes relacionados ao peso ao nascer, Bogin¹⁴ considera que 65% são atribuídas às causas não genéticas. Um estudo com reprodução assistida e doação de ovos em humanos mostrou que o tamanho ao nascer está mais fortemente correlacionado com a

estatura do receptor do ovo do que com a estatura do doador, enfatizando a importância do ambiente materno durante o período pré-concepção¹⁵.

O crescimento fetal é um componente crítico do período gestacional e pode influenciar a saúde do descendente a curto e longo prazo, com ambos os tipos de recém-nascidos, grandes ou restritos se deparando com o maior risco de mortalidade infantil e com uma variedade de problemas de saúde, incluindo doenças metabólicas e cardiovasculares na vida adulta¹⁶.

Os fatores maternos que contribuem para o baixo peso ao nascer são conhecidos, como a gravidez na adolescência, o baixo índice de massa corpórea pré-gestacional, intervalo curto entre partos, primiparidade, tabagismo, consumo de álcool, hipertensão, pré-eclâmpsia, infecções durante a gestação, entre outros^{14, 17, 18}. Do mesmo modo são bem conhecidos aqueles que contribuem para o peso ao nascer elevado, como o sobrepeso ou obesidade pré-gestacional e diabetes *mellitus* pré-existente e gestacional¹⁹.

Exposições desfavoráveis ao ambiente materno nos períodos pré-concepção e gestacional, tais como, desequilíbrio entre a ingesta e o gasto energético, carga de trabalho, doenças maternas pré-existentes e seus tratamentos, e exposição aos poluentes, podem também influenciar a duração da gestação e o peso ao nascer, levando a transmissão do baixo peso ao nascer ou peso ao nascer elevado através de gerações^{14, 20, 21}.

Menos estudos, porém em números crescentes, principalmente em países desenvolvidos e mais recentemente em países em desenvolvimento, o peso ao nascer materno tem sido demonstrado como um indicador antropométrico preditor do peso ao nascer dos descendentes²²⁻²⁵. No Brasil identificamos dois estudos que correlacionam o peso ao nascer materno com o peso ao nascer do descendente^{26, 27}.

A importância da linhagem materna na regulação do crescimento fetal foi descrita em 1938 por meio de experimentos clássicos entre as raças de cavalos Shire e pôneis Shetland²⁸. Em 1954, Cawley et al.²⁹ identificaram o peso ao nascer em humanos mais fortemente correlacionado com a estatura final materna do que com a estatura final paterna. Um ano após, Morton³⁰ mostrou a maior correlação no peso ao nascer entre meios-irmãos maternos, quando

comparados aos meios-irmãos paternos, e Robson³¹ identificou a relação do peso de nascimento entre os primos de primeiro grau do lado da mãe.

Em 1968, Ounsted e Ounsted³² identificaram a correlação do peso ao nascer materno com a taxa de crescimento intrauterino dos seus descendentes; com as mães de recém-nascidos PIGs apresentando menores médias no seu próprio peso ao nascer, enquanto que as mães de recém-nascidos GIGs tiveram médias maiores.

A década de 1980 é marcada pelos estudos intergeracionais de Klebanoff et al. que identificaram relações entre o baixo peso ao nascer da mãe e o baixo peso ao nascer do bebê³³, e entre maiores pesos de nascimento maternos com descendentes nascidos grandes para a idade gestacional³⁴. Em 1986, Irvin Emanuel³⁵ definiu a Hipótese da Influência Intergeracional (HII) como: "... fatores, condições, exposições e experiências ambientais experimentados por uma geração, que se relacionam com a saúde, crescimento e desenvolvimento da próxima geração".

A HII foi proposta para explicar a persistência do baixo peso ao nascer através das gerações, e relata a existência de um mecanismo não genômico em que a desnutrição materna durante a própria vida fetal e no início do seu desenvolvimento infantil levará a consequências na saúde da prole, no que diz respeito ao baixo peso ao nascer e possibilidade de doenças crônicas futuras^{20, 36}.

Para este entendimento, se faz necessário considerar que o crescimento e desenvolvimento materno durante a própria vida intrauterina e infância repercute na sua constituição pré-gestacional expressa na sua estatura, massa livre de gordura, tamanho da placenta, útero e ovários, e no seu metabolismo. Todos esses fatores desempenham um importante papel na qualidade reprodutiva da mulher³⁷.

Estudos mais recentes em populações indianas identificaram que o peso ao nascer de ambos os pais foi determinante no peso ao nascer do descendente^{38, 39}. Entretanto, embora a relação entre o peso ao nascer do pai e peso ao nascer da prole possa ser explicada em sua maior parte pela dimensão genética, a dimensão materna equivalente é atribuída aos vários

mecanismos maternos, além da herança genética, responsáveis pelo impacto do ambiente intrauterino no feto^{40, 41}.

Os possíveis mecanismos que explicam os efeitos intergeracionais no peso ao nascer e no crescimento linear não são mutuamente exclusivos e incluem fatores mecânicos decorrentes de espaço reduzido para o feto crescer, programação de alterações metabólicas, características genéticas compartilhadas, efeitos epigenéticos, fatores socioculturais com a transmissão intergeracional da pobreza, entre outros. A estrutura conceitual da HII é mostrada na **Figura 1**, que retrata apenas duas gerações³⁷, mas se sabe que existem alguns estudos apresentando inclusive coortes de avós^{42, 43}.

Influências intergeracionais, segundo Martorell R, Zongroneb A, 2012. PC: perímetro cefálico.

Figura 1. Mecanismos das influências intergeracionais no peso ao nascer e no crescimento linear

Em 1965, foi introduzido pela primeira vez o conceito de constrição materna no crescimento fetal⁴⁵. Segundo a hipótese da constrição materna de Ounsted, Scott, e Ounsted, contribuições para o peso ao nascer podem estar

relacionadas a um caminho não mendeliano em que o estresse nutricional na história de vida das mulheres, que se inicia no útero, leva a uma redução no espaço do organismo materno disponível para o feto crescer, sobrepujando influências genéticas sobre o ambiente nutricional pré-natal experimentado pela geração seguinte. Tal processo seria adaptativo, com mudança na taxa de crescimento fetal de acordo com as condições de vida de uma determinada população⁴⁵. Se a mãe modula o crescimento do feto a partir da sua história, o processo da constrição materna teria sido selecionado durante a evolução humana, e, portanto, não pode ser rapidamente anulado. Ounsted et al. propuseram que o mecanismo da constrição materna retarda o crescimento fetal mesmo em gestações normais^{45, 46}.

A evolução humana tem favorecido o desenvolvimento de um cérebro grande, o que criou um dilema já que dimensões pélvicas e tamanho fetal ao nascer devem ser estreitamente alinhados⁴⁷. A estreita entrada pélvica e um grande perímetro cefálico do recém-nascido podem conduzir a complicações obstétricas, o que explica o fenômeno das mulheres que comem menos durante a gravidez com medo que o bebê nasça grande demais, e não coincida com a sua passagem pélvica³⁷.

Em 2008 Ounsted et al. publicaram três considerações de acordo com suas análises iniciais: 1) nos mamíferos existem sistemas maternos de restrição fetal que possibilitam a passagem do feto pela pelve; 2) a constrição materna é importante para a extremidade inferior do peso ao nascer dos descendentes, enquanto que outros fatores são responsáveis na explicação da extremidade superior, como pesos maiores ao nascer; 3) o ponto de ajuste do mecanismo restritivo é ajustado no útero em fetos do gênero feminino⁴⁸.

Quando a restrição é mediada, em parte, pelo tamanho da mãe, como em outros mamíferos, se exhibe o padrão típico da constrição materna, com crianças nascidas pequenas, descendentes de mulheres pequenas. Porém, quando os processos de restrição materna são “relaxados” os processos mendelianos operam na determinação do crescimento, com provável influência também paterna no crescimento do esqueleto. Igualmente, se

existe a forte presença do tabagismo, pré-eclâmpsia grave e anormalidades fetais, é improvável que o mecanismo de constrição materna se manifeste⁴⁸.

Kuzawa e Einsenberg testaram recentemente a hipótese da constrição materna por meio da avaliação da contribuição genética relacionada ao efeito materno em restringir o tamanho ao nascer da prole, e concluíram que a linhagem materna e, portanto, a indireta contribuição genética mitocondrial é intensa na herdabilidade do peso ao nascer independente da estatura da mãe, sugerindo que uma combinação de fatores genéticos, ambientais e epigenéticos maternos influenciam o crescimento fetal ao invés de quaisquer efeitos genéticos diretos²⁵.

O estresse materno durante a gestação pode sinalizar um ambiente adverso para o feto, levando a uma hiperreatividade crônica do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal neste indivíduo, com maior estado de alerta e maiores chances de sobrevivência⁴⁹. Essa resposta, denominada *resposta adaptativa preditiva*⁵⁰ pode levar a uma alteração persistente do funcionamento do organismo, potencialmente transmissível através das gerações. A nutrição, metabolismo, crescimento e reprodução são aspectos essenciais para a sobrevivência do indivíduo, e, portanto mais facilmente passíveis de programação¹⁶.

Nesse sentido, exposições adversas intrauterinas podem alterar o desenvolvimento do feto, com alteração do seu metabolismo de tal forma a propiciar um ambiente também inadequado para seu futuro conceito. Os fetos de gênero feminino que passam por desnutrição sofrem uma redução no crescimento e na vascularização dos órgãos reprodutivos, com subsequente prejuízo na placentação durante a geração de seus próprios filhos^{36, 39, 51}. Um pequeno estudo relatou que adolescentes do gênero feminino nascidas PIGs apresentaram um útero menor e um volume ovariano reduzido em comparação com aquelas nascidas adequadas para a idade gestacional, oferecendo um possível mecanismo para a transmissão intergeracional do baixo peso ao nascer⁵².

Influências ambientais em períodos de grande *plasticidade metabólica*, como a concepção, gestação e primeiros anos de vida podem persistir

através das gerações provavelmente por meio de efeitos epigenéticos⁵³. A *plasticidade metabólica* é um processo de flexibilidade que ocorre em períodos críticos do desenvolvimento, envolve ajustes na expressão gênica com influência do ambiente experimentado durante esse período¹³. Estudos epidemiológicos relacionaram as condições vividas nesses períodos críticos programando o desenvolvimento para doenças crônicas na vida adulta; com os recém-nascidos com BPN, especialmente os PIGs, que após o nascimento recuperaram o peso rapidamente, trazendo consigo o maior risco⁵⁴. A qualidade do ambiente intrauterino e pós-natal precoce resultarão em fetos/lactentes com adaptações metabólicas de curto e longo prazo, benéficas ou nocivas. Essas variações influenciarão no crescimento, desenvolvimento, e na saúde dos indivíduos para o resto de suas vidas³⁵.

Tanto os genes herdados pelos descendentes como o ambiente extra e intrauterino influenciam o peso ao nascer, porém, a proporção de influência que cada um desses fatores exerce é discutível³⁹. Os fatores genéticos podem manifestar-se de forma semelhante em pais e filhos, ou seja, ser herdado da mãe ou do pai, ou de ambos, por meio do ácido desoxirribonucleico (DNA) genômico ou mitocondrial, desse modo, a herança genética, com a predisposição familiar para ser grande ou pequeno é um fator que pode influenciar o peso ao nascer^{36, 51}.

Um mecanismo responsável por desempenhar um papel importante nas implicações do ambiente precoce sobre o fenótipo são os efeitos da programação epigenética, com alteração permanente da regulação do gene no início da vida. Durante o desenvolvimento embrionário, a expressão do gene é programada pela metilação do DNA em um padrão específico celular. Condições ambientais adversas maternas, como o excesso ou deficiência nutricional, têm sido demonstrado modificar esses padrões celulares, com resultados que podem perdurar por várias gerações⁵⁵.

A epigenética é definida como o estudo de alterações hereditárias na expressão gênica, por meio da mitose ou meiose, que não pode ser explicada por alterações na sequência do DNA. Os mecanismos subjacentes incluem mudanças nos padrões de metilação do DNA; modificação da

covalência das proteínas histonas; e expressão dos ácidos ribonucleicos não codificantes (micro-RNAs), que não só modulam a estabilidade e a tradução do RNA mensageiro (RNAm), mas também podem provocar o silenciamento do gene por meio da indução de sua metilação e alterações na estrutura da cromatina⁵⁶. Tais processos operam na inativação do cromossomo X e genes imprintados na região *H19/Igf2*, que podem estar envolvidos na restrição materna do crescimento fetal^{46, 57}. Os mecanismos epigenéticos ainda não estão totalmente esclarecidos, mas estudos ainda sugerem que a epigenética e a seleção podem influenciar o metabolismo materno e alterar a expressão do gene pela mãe para o peso ao nascer do descendente³⁷.

O ciclo intergeracional do baixo peso ao nascer e os efeitos mais tarde na vida é uma preocupação de todas as nações. A mulher que nasceu PIG apresenta aumento do risco de desenvolver hipertensão durante a gestação, o que prediz o parto de bebês com baixo peso ao nascer, levando a herança da predisposição do baixo peso ao nascer e risco cardiovascular para as próximas gerações^{58, 59}.

O estudo norueguês de base populacional de Magnus et al. com 11.092 pares de mães-crianças encontrou um coeficiente de correlação baixo (0,086) para a idade gestacional através das gerações, ao passo que a correlação entre o peso ao nascer foi alto (0,242). As mães com peso ao nascer abaixo de 2.500 gramas apresentaram um aumento significativo do risco do descendente nascer também com baixo peso em comparação com mães que nasceram acima de 4.000 gramas²³.

Selling et al. estudaram 38.720 pares de mães-crianças suecas e também encontraram o efeito intergeracional do baixo peso ao nascer, sendo que mães cujo crescimento intrauterino foi moderadamente reduzido, mas que não o fez cumprir o critério de ter nascido PIG, estavam em maior risco de terem bebês não só prematuros e/ou PIGs, mas também com moderada RCIU, e aquelas mães que foram PIGs ao nascer também pareciam ser mais propensas a serem fumantes e terem um IMC (Índice de Massa Corpórea) menor no início da gravidez⁴³. Os fatores comportamentais compartilhados em cada geração, como o tabagismo materno correlacionado com o tabagismo

das avós maternas podem também ser responsáveis pelo baixo peso ao nascer e risco de doença cardiovascular em inúmeras gerações^{36, 51}.

Outra abordagem para a intergeracionalidade do baixo peso ao nascer é o ciclo vicioso da pobreza e a “falência do crescimento”, que implica na baixa estatura para a idade como um indicador de desnutrição crônica ainda presente nos países em desenvolvimento⁶⁰. O organismo em desenvolvimento pode fazer *trade-offs* entre diferentes componentes estratégicos ao longo da vida em resposta a sinais ambientais, ou seja, se o organismo faz previsão de um ambiente ameaçador, ele irá acelerar a maturação sexual para assegurar a reprodução, contudo, também irá investir menos em crescimento, metabolismo, reparo e longevidade¹³.

As jovens que sofreram desnutrição durante o seu processo de crescimento tendem a ter estatura mais baixa quando adultas e são mais prováveis a ter uma prole de crianças com baixo peso ao nascer. Quando essas crianças que nasceram de baixo peso são meninas, tendem, provavelmente a perpetuar o ciclo dessa desnutrição⁶⁰.

Os estudos que correlacionam o BPN da mãe com o BPN do descendente são principalmente relacionados à variação do estado socioeconômico e diferenças na exposição a fatores de risco descritos sob determinantes raciais^{14, 24, 61, 62}. Mulheres americanas com descendência africana enfrentam um maior risco de terem crianças com BPN e maior grau de prematuridade do que mulheres americanas de origem européia⁶². Relatórios do CDC (*Centers for Disease Control*) mostram que crianças afro-americanas tiveram uma média de peso ao nascer menor do que crianças brancas, de 284 gramas no ano 1995, e 259 gramas no ano 2005⁶³.

O baixo nível sócio econômico na infância materna associada ao BPN do descendente e maior risco de morbidade e mortalidade perinatal é um fato, sendo que estas circunstâncias sócio-econômicas similares se perpetuam por várias gerações e estão associadas ao crescimento fetal^{17, 64, 65}. Essas condições são conhecidas como ambientes compartilhados através das gerações, que podem contribuir para a transmissão intergeracional da pobreza³⁶. Por exemplo, o local de residência da mãe e a

exposição à pobreza no bairro durante a gravidez são fatores de risco independentes para o baixo peso ao nascer. Tal ambiente econômico pode seguir um padrão familiar pelas gerações, aumentando as taxas de BPN tanto da mãe quanto do bebê⁶⁶.

O peso ao nascer da criança pode ter relação com o peso ao nascer e crescimento materno durante a infância, e com a estatura e peso da mãe na idade adulta, permitindo que gerações sucessivas influenciem no tamanho de seus descendentes ao nascimento^{67, 68}. Um dos principais determinantes do peso ao nascer é a altura materna, a qual, por sua vez, é relacionada ao próprio peso ao nascer⁶⁹.

Nessa perspectiva, o peso de nascimento materno pode ser determinado pelo peso ao nascer, crescimento durante a infância, e estatura quando adulta da sua própria mãe. Portanto, o peso ao nascer da prole é determinado, em parte, pelo peso ao nascer da sua avó, e também muito provavelmente, pelo peso ao nascer da sua bisavó, e pelos respectivos estados nutricionais durante a infância^{62, 70}.

Em uma coorte britânica, o comprimento dos membros inferiores da mãe, um possível marcador de influências no início da vida, foi encontrado como um componente importante da estatura materna na infância correlacionado ao peso de nascimento do descendente⁶⁸. Outro estudo utilizou dados de cinquenta e quatro países e descobriu que o aumento de um centímetro na estatura final materna foi associado com diminuição do risco de desnutrição e mortalidade nos primeiros cinco anos de vida do descendente⁷¹. Interessante que a baixa estatura da mãe está correlacionada com o baixo peso ao nascer, desnutrição e aumento da mortalidade infantil pelas gerações mesmo após o ajuste socioeconômico³⁷.

A estatura final materna é um dado geralmente disponível para estudos, resultando em uma extensa literatura sobre a sua relação com o tamanho da criança, menos estudos investigam a relação do crescimento materno na infância no peso ao nascer do descendente³⁷. O estudo brasileiro de Horta et al.²⁶ com a coorte de Pelotas de 1982 identificou que o peso ao nascer materno e o peso e comprimento na idade de vinte meses

de vida da mãe foram positivamente associados ao peso ao nascer do descendente, com as mães cujo ganho de peso foi mais rápido até os vinte meses tendo bebês mais pesados, e essa associação foi maior nas mães que nasceram menores. O crescimento da mãe durante a infância parece estar associado com a função vascular, o que pode influenciar a vascularização placentária e o peso ao nascer da prole. Esse estudo sugere que há uma diferença qualitativa no acréscimo de peso ou comprimento nos primeiros dois anos de vida da mãe, em comparação com períodos mais tarde da infância²⁶.

A estatura do adulto tem sua gênese nos primeiros dois anos de vida, período em que o crescimento pós-natal é mais rápido, portanto, mais suscetível a condições adversas. Sugere-se que o crescimento neste momento seja resultado da interação entre a alimentação e a taxa de crescimento durante a gestação⁶⁷. Portanto, o período entre a concepção até os primeiros dois anos de idade é considerado crítico para o crescimento e desenvolvimento humano⁷², e a baixa estatura que se observa em adultos de muitos países em desenvolvimento pode refletir a falha do crescimento intrauterino e antes dos dois anos de vida⁷³.

Os países de baixa e média renda enfrentam atualmente uma agenda de dupla nutrição⁷⁴, com os antigos problemas como deficiência de micronutrientes e nanismo coexistindo com a epidemia da obesidade e doenças crônicas associadas, que tem aumentado dramaticamente na última década^{16, 29, 75}. Em conjunto, os ciclos da pobreza e desnutrição e o ciclo da obesidade se revelam como uma carga exponencial na saúde da geração atual nos países em desenvolvimento^{74, 76}.

A obesidade é reconhecida mundialmente como uma das principais preocupações de saúde, afetando países com baixa, média e alta renda. O sobrepeso e a obesidade estão relacionados com o risco para a doença cardiovascular, vários tipos de câncer e outras doenças crônicas⁷⁷. Os riscos para a saúde geralmente aumentam em paralelo com a gravidade da obesidade e a obesidade grave tem o mais rápido crescimento na taxa de prevalência de todas as formas de obesidade⁷⁸.

A relação entre o peso ao nascer e a obesidade na vida adulta mostra uma curva em forma de U, em que o recém-nascido de ambos os extremos do espectro do peso ao nascer, baixo peso ou peso excessivo, tendem a se tornar adultos com sobrepeso ou obesidade⁷⁹. Entretanto, os fatores biológicos maternos parecem ser mais fortes sobre a taxa do crescimento fetal na extremidade superior do peso de nascimento, como no peso ao nascer elevado⁴⁸. Kivimäki et al.⁸⁰ e Li et al.⁸¹ identificaram um importante aumento intergeracional do IMC na comparação entre mães e filhas e pais e filhos com a mesma idade, representado como consequência da mudança dos fatores ambientais entre gerações.

Cnattingius et al.⁸² com uma amostra de 162.676 mulheres nascidas a termo e dados do Conselho Nacional de Saúde e Bem-estar da Suíça evidenciaram uma significativa correlação entre o peso ao nascer materno e IMC pré-gestacional e descendentes GIGs, com o maior risco nas crianças cujas mães também nasceram GIGs e apresentaram IMC igual ou maior que 30,0 Kg/m².

O elegante estudo de Ahlsson et al.⁸³ com 47.783 mulheres, mostrou que mães que nasceram grandes para a idade gestacional (acima de dois desvios-padrão) foram associadas com 2,6 vezes o risco de ter um filho(a) sendo GIG apenas em relação ao peso, ou seja desproporcionado; já as mães que nasceram altas para a idade gestacional (acima de dois desvios-padrão) apresentaram o dobro do risco de ter um descendente alto somente. A macrossomia assimétrica é caracterizada por uma diminuição da relação cabeça-ombros e aumento dos ombros, da circunferência das extremidades e gordura corporal. Os bebês nascidos GIGs de acordo com o peso, mas não ao comprimento apresentam maior risco de se tornarem obesos em idade fértil do que aqueles que nascem macrossômicos e simétricos, entretanto os recém-nascidos GIGs e desproporcionados são pouco estudados⁸³.

Bebês de mulheres obesas ou aqueles filhos de mães com pré-existência ou diabetes *mellitus* gestacional apresentam maior peso de nascimento, índice ponderal e subsequente risco para obesidade e diabetes *mellitus* mais tarde na vida e em suas gestações, com perpetuação do ciclo vicioso intergeracional da obesidade⁸⁴.

O excessivo ganho de peso dos pais tanto durante a infância quanto na idade adulta tem sido correlacionado, de forma independente, com o aumento do IMC do descendente nas idades entre quatro a dezoito anos⁸¹. Ainda, alguns autores relataram significativa correlação entre o alto IMC dos avós e seus netos ($p < 0,0001$), com os avós obesos e netos com sobrepeso, mesmo quando os pais, que sofreram intervenção, apresentaram IMC normal⁸⁵.

O entendimento dos mecanismos responsáveis pela programação das exposições intrauterinas e da primeira infância é fundamental para intervenções nutricionais e no metabolismo materno que interrompam ciclos viciosos intergeracionais intensificadores para o risco de doenças futuras^{75, 86}.

Além do que, o sinal intergeracional da qualidade ambiental vivida pelas várias gerações dos antepassados maternos influencia o peso ao nascer insistindo para que além de determinar a atual condição materna, deve-se conhecer a influência das condições de vida entre gerações maternas^{20, 70}. As populações expostas a uma melhoria gradual das condições ambientais durante um número de gerações são mais propensas a evitar consequências adversas para a saúde em ainda mais gerações³⁶.

Isso nos leva a programas e políticas de saúde pública com foco nos hábitos e condições de vida de mulheres em idade fértil e nos determinantes sociais da saúde materna, neonatal e infantil, realizados por meio da avaliação das condições em que as pessoas nascem, crescem, vivem e envelhecem. Essas circunstâncias são moldadas pela distribuição de renda, poder e recursos a nível local, nacional e global, os quais são influenciados por decisões políticas⁸⁷.

A proposta desse trabalho vai ao encontro da melhoria dos cuidados à saúde antenatal e pós-natal e das desigualdades que limitam a capacidade das mulheres e meninas, com o intuito de protegê-las através de uma rede completa de serviços de saúde que as contemplem em todas as idades⁸⁸.

Ao considerar que experiências individuais, durante o desenvolvimento, podem ter consequências não somente para o próprio fenótipo, mas também para dos seus descendentes, e por existirem poucos relatos em nosso meio, que apontem ou analisem o peso ao nascer, como sendo também associado ao peso ao nascer materno, delineou-se a hipótese desse estudo.

2 HIPÓTESE DO ESTUDO

O peso ao nascer sempre foi motivo de atenção dentro da Pediatria por ser associado à morbimortalidade neonatal e infantil.

Desde os estudos iniciais de Emanuel (1986) sobre a Hipótese da Influência Intergeracional (HII) discute-se que fatores, condições, exposições e experiências ambientais vividos por uma geração se relacionam com a saúde, crescimento e desenvolvimento da próxima geração³⁵.

A presente pesquisa toma como hipótese que o efeito intergeracional do peso ao nascer está presente em duas gerações sucessivas da nossa população.

3 OBJETIVOS

Objetivo Geral

Estudar as relações entre o peso ao nascer da mãe e o peso ao nascer de seus filhos nascidos na maternidade do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo no período de abril de 1999 a março de 2014.

Objetivos Específicos

Estudar a correlação entre o peso ao nascer da criança com:

- Peso de nascimento da mãe
- Condições maternas durante a gestação
- Condições de nascimento da criança

4 MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Estudo transversal e retrospectivo realizado através da análise de prontuários de binômios mães e filhos, cujas crianças nasceram no Hospital Universitário da USP (HU-USP).

O HU-USP tem preservado em prontuários tanto das mães como dos recém-nascidos, e no sistema informatizado denominado *sistema de pacientes*, dados referentes ao pré-natal, parto e características sócio-demográficas dos pacientes.

4.2 Local de estudo

O projeto foi realizado no Hospital Universitário da USP, hospital escola, nível secundário, fundado em 1981, sendo que o seu primeiro parto foi realizado em 31 de dezembro de 1981. O HU-USP está situado dentro da Cidade Universitária, na zona oeste do município de São Paulo, onde atualmente ocorrem em média 300 partos ao mês. O HU-USP atende a uma área geográfica delimitada, referente a uma população de 433.322 habitantes, dividida em seis distritos administrativos e 18 unidades básicas de saúde⁸⁹.

4.3 Populações do estudo

Foram estudados binômios de mães-crianças, constituídos de duas populações: a) as das crianças nascidas no HU-USP, e b) a população das suas mães, com informações sobre o próprio peso ao nascer. A população de crianças nasceu no período entre abril de 1999 a março de 2014. A população de mães dessas crianças nasceu entre 1972 a 1998.

Os binômios mães-crianças deveriam atender aos critérios de inclusão estabelecidos e não poderiam se enquadrar em nenhum dos critérios de exclusão.

4.4 Critérios de inclusão

O **critério de inclusão** estabelecido para o estudo foi:

1. O binômio mãe-criança com informações sobre o peso ao nascer da mãe e do seu recém-nascido.

4.5 Critérios de exclusão

Os **critérios de exclusão** estabelecidos para o estudo foram:

Relacionados à população de mães:

1. Mães nascidas de gestações múltiplas,
2. Mães com doenças congênitas,
3. Parto domiciliar,
4. Impossibilidade da comprovação do peso ao nascer.

Relacionados à população de crianças:

1. Gemelares,
2. Natimortos,
3. Crianças com doenças congênitas,
4. Recém-nascidos prematuros, com idade gestacional (IG) menor do que 37 semanas,
5. Impossibilidade da comprovação do peso ao nascer.

4.6 Constituição da população de binômios mães-crianças

Primeiramente foram identificados 558 binômios mães-crianças, cujos partos ocorreram no período entre janeiro de 2012 a março de 2014. Após isso ocorreu a busca de todos os irmãos também nascidos no HU-USP, por

meio da Declaração de Nascido Vivo (DNV) nos prontuários maternos, com identificação de 215 irmãos, e constituição de 773 binômios mães-crianças, sendo 773 crianças nascidas de 558 mães. Dentre os 773 binômios mães-crianças 454 (58,7%) eram os primeiros filhos. Com a consideração dos irmãos, o grupo de crianças passou a ser constituído por indivíduos nascidos entre abril de 1999 a março de 2014.

Para o alcance dos objetivos, os dados dos binômios mães-crianças foram avaliados segundo o peso de nascimento e o comprimento ao nascer do recém-nascido.

Assumimos como pontos de corte para constituir os grupos de estudo os pesos de nascimento: < 2.500 gramas e ≥ 3.500 gramas. A escolha do valor de corte de 2.500 gramas decorre de a literatura reconhecer que nascidos com pesos menores do que estes valores são considerados como baixo peso ao nascer⁹⁰. A escolha do valor de corte de 3.500 gramas toma como referência o trabalho de Kumar et al.⁹¹, que considera este valor do peso ao nascer como percentil 97 para recém-nascidos a termo.

Em relação ao comprimento de nascimento da criança o valor de 47,5 centímetros foi considerado por se referir ao quartil inferior do grupo estudado.

Os grupos de estudo foram constituídos em relação a:

- Peso de nascimento da criança:
 - Grupo I: Peso de nascimento menor do que 2.500 gramas.
 - Grupo II: Peso de nascimento igual ou maior do que 3.500 gramas.
- Comprimento de nascimento da criança:
 - Grupo III: Comprimento de nascimento menor ou igual a 47,5 centímetros.

4.7 Protocolo do estudo

4.7.1 Busca da população materna com a informação documentada do próprio peso ao nascer

1ª Etapa - Busca dos registros de mulheres cujos filhos nasceram entre janeiro de 2012 a março de 2014 no HU-USP.

Inicialmente, a busca dos dados maternos ocorreu através do levantamento dos registros hospitalares de mulheres que tiveram seus filhos no período entre janeiro de 2012 a março de 2014, por meio do relatório mensal de nascimentos ocorridos no *sistema de pacientes* do HU-USP.

2ª Etapa - Busca das mulheres que assim como seus filhos também nasceram no HU-USP.

Primeiramente foram consultados os livros de admissão na maternidade utilizando a data de nascimento da mãe e o nome completo e registro hospitalar da avó materna, sendo esses dados obtidos no *sistema de pacientes*.

Para aquelas que se confirmou o nascimento no HU-USP buscaram-se os prontuários maternos de forma a obter a informação do peso ao nascer por meio da sua *Ficha do Recém-Nascido*.

Como prontuários muito extensos acabam sendo desmembrados e arquivados em local externo ao HU-USP, na ausência do registro da informação do peso ao nascer da mãe em seu prontuário, buscou-se o prontuário da avó materna, com a finalidade de obter a informação do peso ao nascer materno na *Ficha Obstétrica*.

Por fim, com a ausência da informação do peso ao nascer materno no prontuário da avó materna, obteve-se a informação do peso ao nascer através dos livros de nascimento localizados no Centro Obstétrico, com a informação do peso de nascimento a partir de abril de 1982.

3ª Etapa - Busca da informação do peso ao nascer de mulheres que não nasceram no HU-USP.

Para as mães não nascidas no HU-USP obteve-se o peso ao nascer materno de duas formas: a) através do peso materno ao nascer comprovado por documento da maternidade de origem registrado como informação no prontuário da criança do Serviço de Pediatria do HU-USP, e b) busca ativa do peso ao nascer materno nas maternidades de maior prevalência de nascimentos das mães.

Quando não foi possível obter a informação do peso ao nascer materno por meio do documento da maternidade de origem no prontuário da criança, optou-se, inicialmente, pela visita em duas maternidades referidas no prontuário como local de nascimento materno dentro da cidade de São Paulo, o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP), que possui nos seus livros de nascimento a informação do peso ao nascer desde 1945; e o Hospital Municipal e Maternidade Prof. Mário Degni, que não possui os arquivos de livros de nascimento ou prontuários de crianças no período de nascimento das mães nesse estudo.

Faz-se interessante comentar que vinte e oito maternidades, das setenta e seis referidas nos prontuários, não estão mais em funcionamento, como a Maternidade de São Paulo, desativada em 2003, comprada pelo Grupo Safra S.A., e com os seus documentos em processo de transferência para o Arquivo Público do Estado de São Paulo.

4ª Etapa – Busca da informação do peso ao nascer de mulheres que não nasceram no HU-USP através da Declaração de Nascido Vivo (DNV).

Essa etapa constituiu-se do contato via *e-mail* com a gerência do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), implantado pelo Ministério da Saúde na década de 1990, com início das atividades no município de São Paulo no ano 2000; e com o Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE), fundação vinculada à Secretaria Estadual de

Planejamento e Desenvolvimento Regional do Estado de São Paulo, responsável pelo processamento das informações sobre nascidos vivos registrados nos Cartórios de Registros Cíveis⁹².

No Brasil, por meio da DNV, o governo brasileiro capta aproximadamente 97% dos nascimentos do país, de acordo com as estimativas do IBGE. O Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) e o Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE) geram indicadores de saúde sobre pré-natal, assistência ao parto e vitalidade ao nascer, além de ser parte do cálculo das taxas de mortalidade infantil e materna⁹³.

As bases de dados da Fundação SEADE com o peso ao nascer tiveram início em 1993, com a implantação da DNV em São Paulo. Porém, a inclusão do nome da mãe e outras informações de identificação se iniciaram no ano de 2002, sendo que as mães selecionadas nesse estudo nasceram entre 1972 a 1998.

Desse modo, a população materna do estudo compreendeu mulheres que tiveram seus filhos no período entre janeiro de 2012 a março de 2014 no HU-USP, com a informação documentada do seu peso ao nascer obtida por meio dos registros do HU-USP e do HC-FMUSP.

4.7.2 Busca da população de crianças com a informação documentada do próprio peso ao nascer

Em um primeiro momento, a população de crianças se referiu aquelas nascidas vivas entre janeiro de 2012 a março de 2014 no HU-USP, cujo documento com a informação do peso ao nascer de suas mães foi possível obter.

Nessa fase, quando a criança nascida no período entre 2012 a 2014 não era o primeiro filho, optou-se pela inclusão no estudo de todos os irmãos mais velhos que também haviam nascido no HU-USP, localizados por meio das vias de papel cor rosa da DNV presentes nos prontuários maternos.

O peso ao nascer e outras informações de nascimento de todas as crianças nascidas no HU-USP estão contempladas no prontuário materno

através da DNV e *Ficha Obstétrica*; e na *Ficha do Recém Nascido* e cópia do *Resumo de Alta do Recém Nascido* no prontuário da criança, com registros hospitalares dos recém-nascidos localizados por meio do *Resumo de Alta Materno*.

4.7.3 Avaliação dos dados dos binômios mães-crianças

Após a análise minuciosa de todos os prontuários, os binômios mães-crianças selecionados tiveram seus dados coletados em Instrumento estruturado para coleta de informações nos prontuários (Anexo), com o registro de dados de interesse para a pesquisa.

As informações referentes aos antecedentes maternos, pré-natal e parto foram colhidas no *Histórico de Enfermagem* e *Ficha Obstétrica* no prontuário materno; e as medidas antropométricas de nascimento da criança, peso e comprimento ao nascer, na *Ficha do Recém Nascido* do prontuário da criança.

A informação em relação às variáveis *sociodemográficas* maternas, que se optou por analisar, como a exposição ao álcool e tabaco na gestação, estava disponível em forma de pergunta nos instrumentos de anamnese padronizados nos prontuários.

Foram avaliadas as seguintes variáveis maternas:

- Peso ao nascer,
- Idade gestacional,
- Paridade,
- Idade no parto,
- Escolaridade,
- Acompanhamento pré-natal,
- Tabagismo na gestação,
- Exposição ao álcool na gestação,
- Uso de drogas na gestação,

- Doenças na gestação tais como hipertensão arterial, diabetes *mellitus* gestacional, infecção do trato urinário, leucorréia, outras infecções, anemia, oligoâmnio ou polidrâmnio, depressão e *outras doenças referidas*,
- Estatura na gestação,
- Índice de Massa Corpórea (IMC) pré-gestacional, e
- Ganho de peso na gestação.

Foram avaliadas as seguintes variáveis das crianças:

- Data de nascimento,
- Idade gestacional,
- Gênero,
- Peso ao nascer,
- Comprimento ao nascer, e
- Tipo de parto.

4.8 Variáveis do estudo

4.8.1 Variáveis independentes

- Peso ao nascer da criança
- Comprimento ao nascer da criança

4.8.2 Variáveis dependentes

Foram analisadas as seguintes variáveis no estudo das mães:

a) *Variáveis sociodemográficas*

- *Idade gestacional (IG) segundo cálculo pelo método de Capurro: gestação pré-termo* - gravidez com menos de 37 semanas de idade gestacional (menos de 259 dias) [(sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N]; *gestação de termo*, em média, 40 semanas (280 dias), embora sejam considerados normais a idade gestacional de 37 semanas ou mais até 41 semanas e 6 dias, ou seja, menor de 42 semanas [(sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N]; e *gestação pós-termo* - quando o parto ocorre com mais de 42 semanas (294 ou mais dias) [(sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N]^{90, 94, 95}.
- *Peso ao nascer (PN)*: em gramas (g), categorizado em [baixo peso ao nascer (PN menor de 2.500 gramas)]⁹⁰ [(sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N]; [PN de 2.500g a menos de 3.500g] [(sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N], e [PN igual ou maior do que 3.500g]⁹¹ [(sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N].
- *Idade da mãe na gestação [anos (n)]*: categorizada como [19 anos ou menos e 35 anos ou mais foram consideradas como os extremos da idade reprodutiva] [(sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N], ou como [20 anos a menos de 35 anos] [(sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N]⁹⁶⁻⁹⁸.
- *Escolaridade materna*: [ensino fundamental (EF), incompleto (EFI), e completo (EFC)] [(sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N]; [ensino médio completo (EMC)] [(sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N], e [ensino superior (ES) incompleto (ESI) e completo (ESC)] [(sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N].

b) Variáveis sobre os antecedentes obstétricos e fatores de risco na gestação

- *Paridade*: número de partos anteriores à gestação atual (n) [1, 2, 3, n], categorizada em [primíparas] [(sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N], e [não-primíparas] [(sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N].
- *Realização de pré-natal*: avaliado como [realizado ou não realizado] [(sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N].
- *Tabagismo materno na gestação*: avaliado como [presença (sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N].
- *Exposição materna ao álcool na gestação*: avaliada como [presença (sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N].
- *Uso materno de drogas na gestação*: avaliado como [presença (sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N].
- *Doenças na gestação como hipertensão arterial*: avaliada como [presença (sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N].
- *Doenças na gestação, como diabetes mellitus gestacional*: avaliada como [presença (sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N].
- *Doenças na gestação, como infecção do trato urinário*: avaliada como [presença (sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N].
- *Doenças na gestação, como leucorréia*: avaliada como [presença (sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N].

- *Doenças na gestação, outras infecções:* avaliada como [presença (sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N].
- *Doenças na gestação, como anemia:* avaliada como [presença (sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N].
- *Doenças na gestação, como oligoâmnio ou polidrâmnio:* avaliada como [presença (sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N].
- *Doenças na gestação, como depressão materna:* avaliada como [presença (sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N].
- *Doenças na gestação, como outras doenças referidas:* avaliada como [presença (sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N].

c) *Variáveis dos dados antropométricos maternos na gestação*

- *Estatuta materna na gestação, em centímetros (cm).* A estatuta materna foi categorizada como: [quartil inferior (157cm ou menos)] [presença (sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N], ou como [estatuta maior do que 157cm (não quartil inferior)] [presença (sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N].
- *Índice de massa corpórea pré-gestacional (IMC) em quilogramas (kg) por metro ao quadrado (m^2), como $[kg/m^2]^{99, 100}$.*
- *Estado nutricional pré-gestacional ($IMC < 18,5 \text{ Kg}/m^2$)* [Baixo peso], ($IMC \text{ de } 18,5 \text{ a } 24,9 \text{ Kg}/m^2$) [Normal], ($IMC \text{ de } 25,0 \text{ a } 29,9 \text{ Kg}/m^2$) [Sobrepeso], ($IMC \text{ a partir de } 30,0 \text{ Kg}/m^2$) [Obesidade]^{99, 100}. O IMC foi categorizado em [$IMC < 18,5 \text{ Kg}/m^2$] [presença (sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N] e [$IMC \geq 18,5 \text{ Kg}/m^2$] [presença (sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N]; [$IMC \geq 25,0 \text{ Kg}/m^2$] [presença

(sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N] e [IMC < 25,0 Kg/m²] [presença (sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N]; e [IMC ≥ 30,0 Kg/m²] [presença (sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N], e [IMC < 30,0 Kg/m²] [presença (sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N].

- *Ganho de peso na gestação*: estimado a partir do estado nutricional pré-gestacional ou do início do pré-natal. Na mulher com baixo peso pré-gestacional, o ganho deve ser entre 12,5Kg a 18,0Kg, avaliado como [adequado (sim-S) ou inadequado (não-N)] [sim-S ou não-N]; com peso adequado, o ganho deve ser entre 11,5Kg a 16,0Kg, avaliado como [adequado (sim-S) ou inadequado (não-N)] [sim-S ou não-N]; com sobrepeso, o ganho deve ser entre 7,0Kg a 11,5Kg, avaliado como [adequado (sim-S) ou inadequado (não-N)] [sim-S ou não-N]; e na mulher com obesidade, o ganho deve ser entre 5,0Kg a 9,0Kg, avaliado como [adequado (sim-S) ou inadequado (não-N)] [sim-S ou não-N]^{101, 102}.

Foram analisadas as seguintes variáveis no estudo das crianças:

a. *Variáveis com dados do nascimento*

- *Gênero*: [feminino (F)] [presença (sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N], e [masculino (M)] [presença (sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N].
- *Idade gestacional (IG) segundo cálculo pelo método de Capurro*: *gestação pré-termo* - gravidez com menos de 37 semanas de idade gestacional (menos de 259 dias) [(sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N]; *gestação de termo*, em média, 40 semanas (280 dias), embora sejam considerados normais a idade gestacional de 37 semanas ou mais até 41 semanas e 6 dias, ou seja, menor de 42 semanas [(sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N]; e *gestação pós-termo* - quando o parto ocorre com mais de 42 semanas (294 ou mais dias) [(sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N]^{90, 94, 95}.
- *Peso ao nascer*: em gramas (g), categorizado em [baixo peso ao nascer (PN menor de 2.500 gramas)]⁹⁰ [(sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N]; [PN de 2.500g a menos de 3.500g] [(sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N], e [PN igual ou maior do que 3.500g]⁹¹ [(sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N].
- *Comprimento ao nascer, em centímetros (cm)*. O comprimento ao nascer do bebê foi categorizado como: [quartil inferior (47,5cm ou menos)] [presença (sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N], ou como [comprimento ao nascer maior do que 47,5cm (não quartil inferior)] [presença (sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N].
- *Tipo de parto*: vaginal avaliado como [presença (sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N], ou cesáreo avaliado como [presença (sim-S) ou ausência (não-N)] [sim-S ou não-N].

4.9 Tratamento Estatístico dos Resultados

O *software* utilizado para organização e qualidade dos dados foi o *Statistical Package for Social Science for Windows* (SPSS), versão 19,0 (Chicago, IL, EUA) e as planilhas utilizadas para análise foram realizadas no *Microsoft Excel 2002*. O mesmo SPSS também foi empregado para realizar a maioria das análises e gráficos, e como complemento de algumas análises também foi empregado o *software StataSE 12*^{103, 104}.

O foco das análises foi investigar as relações de uma série de fatores com o peso ao nascer das crianças, em particular seus vínculos com o peso de nascimento das mães. Para cada fator foi observado um comportamento assintótico tanto para o baixo peso ao nascer da criança (< 2.500 gramas) como para o peso ao nascer criança ≥ 3.500 gramas, e para todas as variáveis significantes. Entretanto, a característica de cada assíntota não é a mesma, tanto em relação à sua amplitude (a de maior peso é mais suave) como em relação a que fatores interferem em cada caso, ou seja, não necessariamente os mesmos fatores que interferem no baixo peso ao nascer também interferem no peso de nascimento ≥ 3.500 gramas, e vice-versa¹⁰⁵.

Desta maneira foi necessário especificar cada um dos casos em vez de apenas considerar os fatores dentro de um mesmo conjunto, ponderando assim a relação de cada um com o baixo peso ao nascer da criança e depois com o peso ao nascer da criança ≥ 3.500 gramas, em específico.

As análises de estatística descritiva das variáveis paramétricas foram realizadas calculando-se a média, desvio-padrão e o erro-padrão, com os resultados expressos através destes parâmetros. Para as variáveis quantitativas *booleanas* (presença ou ausência de determinado parâmetro) foram calculadas frequências absolutas e relativas. Para testar a homogeneidade de grupos em relação às proporções foi utilizado o teste de *Chi-quadrado* (χ^2) de *Pearson* ou o teste exato de *Fisher*^{103, 104}.

A primeira análise realizada foi a de medir diretamente o χ^2 para cada fator em separado, assim descobrimos quais são as variáveis que mais se relacionam sozinhas com o baixo peso ao nascer da criança ou com o peso

de nascimento da criança ≥ 3.500 gramas. O χ^2 é um resultado de base e foi considerado como significativo qualquer resultado abaixo de 0,05, valores próximos do um (1) tendem a indicar uma relação mais fraca enquanto que valores próximos do zero (0) tendem para uma relação mais forte¹⁰⁵.

O segundo passo foi o de medir o *Spearman's Rho*, esta análise divide cada um dos fatores em *rankings* quando necessário e mede a característica monótona da curva de peso ao nascer com cada um dos fatores, ou seja, ela mede o poder da correlação entre os fatores com o peso da criança ao nascer independente da característica da curva. O resultado do *Spearman's Rho* indica que quanto mais próximo do zero, menor será a força da relação, e quanto mais próximo do +1 ou do -1 maior será a força, o sinal positivo indica que as variáveis estão diretamente correlacionadas, enquanto o sinal negativo indica que estão inversamente correlacionadas¹⁰⁵.

O terceiro passo foi uma análise de razão de possibilidades OR (*odds ratio*), nesse caso encontramos valores que para a mesma amostra podem ser comparados entre si, além do valor do OR temos para cada fator um intervalo de confiança, nesse caso sempre que o número um (1) estiver dentro do intervalo de confiança não podemos observar relação entre o fator e o baixo peso ao nascer da criança (ou peso ao nascer da criança ≥ 3.500 gramas). Para a análise de OR existe uma simetria ao redor do valor um (1) de acordo com a maneira com que ordenamos cada fator, então o esperado é que quando medimos a relação com baixo peso ao nascer, os fatores indiquem um determinado OR, mas quando a medida é inversa, para o peso ao nascer ≥ 3.500 gramas, o esperado é que os mesmos fatores sejam equivalentes a $1/OR$, na hipótese de um mesmo fator interferir diretamente no baixo peso de nascimento e inversamente no peso ao nascer ≥ 3.500 gramas, desta maneira quando um dos fatores tem uma correlação inversa com o peso (ou seja, a ausência do fator tem uma correlação direta) é calculado $1/OR$ para que possa ser comparado com os demais fatores¹⁰⁵.

Modelos regressivos foram usados na fase de investigação de dados, mas não foram empregados porque eles tem como resultado a relação de cada um dos fatores com os pesos ao nascer em geral, entretanto

constatamos ao avaliar cada fator com cautela que nem todos os fatores de baixo peso ao nascer da criança, também interferem no peso de nascimento da criança ≥ 3.500 gramas, além disso, não necessariamente um fator que interfere diretamente no baixo peso de nascimento vai interferir inversamente no peso ao nascer ≥ 3.500 gramas¹⁰⁵.

Além disso, se usarmos modelos regressivos deve-se escolher com cautela a curva para cada fator, já que alguns deles se aproximam de uma linear ou logística, como o comprimento da criança ao nascer, e outros estão presentes em apenas uma das extremidades, como o tipo do parto da criança, o que seria uma logística degenerada, ainda, outras apresentam comportamento em forma de “U”¹⁰⁵.

4.10 Aspectos éticos

O Projeto de Pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo sob o Registro CEP-HU/USP 1114/11- SISNEP CAAE 0017.0.198.000-11, de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (Apêndice).

5 RESULTADOS

O grupo materno do estudo se encontra caracterizado na **Tabela 1a e Tabela 1b.**

Tabela 1a. Caracterização dos aspectos maternos dos binômios mães-crianças (mães nascidas entre 1972-1998)

Idade gestacional (IG)	n=452	%
Termo	430	95,1
Pré-termo/Pós-termo	22	4,9
Peso ao nascer (g)	n=773	%
< 2.500	62	8,0
2.500 a < 3.500	567	73,4
≥ 3.500	144	18,6
Idade no parto (anos)	n=773	%
≤ 19 e ≥ 35	229	29,6
20 a < 35	544	70,4
Escolaridade	n=771	%
EFC/EFI	413	53,6
EMC	311	40,3
ESC/ESI	47	6,1
Hábitos	n=770	%
Tabagismo	117	15,2
Consumo de álcool	34	4,4
Consumo de drogas	14	1,8
Paridade	n=773	%
Primíparas	454	58,7
Não-primíparas	319	41,3

Tabela 1b. Caracterização dos aspectos maternos dos binômios mães-crianças (mães nascidas entre 1972-1998)

Pré-natal	n	%
Ausência de pré-natal	9 (763)	1,2
Doenças na gestação	n	%
Hipertensão arterial	55 (763)	7,2
Diabetes <i>mellitus</i> gestacional	7 (762)	0,9
Infecção do trato urinário	220 (762)	28,9
Leucorréia	161 (762)	21,1
Outras infecções	55 (762)	7,2
Anemia	32 (762)	4,2
Oligoâmnio ou Polidrâmnio	23 (763)	3,0
Depressão	10 (764)	1,3
<i>Outras doenças</i>	112 (764)	14,7
Antropometria da gestante	n	%
Estatuta na gestação quartil inferior	221 (752)	29,4
IMC $\geq 25,0$ kg/m ²	222 (628)	35,4
Ganho de peso na gestação	n	%
Inadequado	421 (610)	69,0
Insuficiente	242 (610)	39,6
Excessivo	179 (610)	29,4

O grupo materno mostrou que 94,0% das mulheres nasceram na cidade de São Paulo, sendo que 83,8% dos partos ocorreram no HU-USP. A média do peso ao nascer das mães foi de 3.110g, com desvio-padrão (DP) de 463g. Não foi possível obter a informação da IG de 71,0% das mães, e das que foi possível obter, 95,1% delas nasceram a termo. A idade das mães na data do nascimento dos filhos variou de 12 a 40 anos, sendo que 29,0% delas tinham idade menor ou igual a 19 anos.

Quanto à escolaridade materna, 40,3% concluíram o ensino médio e 2,0% o ensino superior.

Em relação aos hábitos maternos, 82,0% das mães não eram tabagistas e não consumiam álcool e drogas, 15,2% eram tabagistas, e 3,0% delas além do tabagismo também eram usuárias de álcool e/ou outras drogas.

A prevalência de abortos chegou a 14,0%, sendo de um a três abortos.

Os dados sobre as doenças durante a gestação mostraram que 28,9% das mães tiveram Infecção do Trato Urinário (ITU), seguidos de 21,1% de Leucorréias, e Outras infecções (7,2%), com maior prevalência da cultura positiva para o *Streptococcus do grupo B* ($n=26/55$) e diagnóstico de Pielonefrites ($n=11/55$). Dentre as *Outras doenças* descritas observou-se maior prevalência da Asma, Bronquite e Rinite Alérgica ($n=19/112$).

Das mães investigadas, em 752 havia informação nos prontuários maternos quanto à estatura na gestação, sendo que 29,4% delas apresentaram estatura inferior a 157cm (quartil inferior); e 21,7% estatura acima de 166cm (quartil superior).

A média do IMC pré-gestacional materno foi de 24,1 Kg/m² com desvio padrão de 4,5 Kg/m². Em relação ao estado nutricional pré-gestacional, 5,3% das mães apresentaram IMC < 18,5 Kg/m²; 59,4% IMC entre 18,5 Kg/m² a 24,9 Kg/m²; 24,4% IMC entre 25,0 Kg/m² a 29,9 Kg/m²; e 11% IMC ≥ 30,0 Kg/m².

O ganho de peso na gestação foi inadequado em 69,0% delas, sendo que 39,6% apresentaram ganho de peso insuficiente e 29,4% ganho de peso excessivo no decorrer da gestação.

O grupo de crianças do estudo se encontra caracterizado na **Tabela 2**.

Tabela 2. Caracterização dos aspectos das crianças dos binômios mães-crianças (crianças nascidas entre 1999-2014)

Gênero	n=773	%
Feminino	399	51,6
Masculino	374	48,4
Idade gestacional	n=773	%
Termo	771	99,7
Pós-termo	2	0,3
Peso ao nascer (g)	n=773	%
< 2.500	27	3,5
2.500 a < 3.500	541	70,0
≥ 3.500	205	26,5
Comprimento ao nascer (cm)	n=732	%
≤ 47,5 (quartil inferior)	187	25,5
Tipo de parto	n=772	%
Vaginal	527	68,3
Cesáreo	245	31,7

No grupo de crianças predominou o gênero feminino, com 51,6% dos casos. A IG foi maior ou igual a 37 semanas e 0 dia a 41 semanas e 6 dias (termo) em 99,7% das crianças; com peso de nascimento entre 2.500g a 3.500g em 70,0% delas. A média do peso ao nascer das crianças foi de 3.242g, com desvio-padrão (DP) de 421g.

As médias e desvios-padrão do peso ao nascer dos grupos maternos e de crianças dos binômios mães-crianças estão apresentados na **Tabela 3**.

Tabela 3. Médias de peso de nascimento e desvios-padrão dos binômios mães-crianças

<i>Variável</i>	<i>Média (g)</i>	<i>Desvio-Padrão (g)</i>
Mães (n=773)	3.110	463
Crianças no geral (n=773)	3.242	421
Crianças do gênero feminino (n=399)	3.189	408
Crianças do gênero masculino (n=374)	3.298	427

A diferença entre gerações, ou seja, entre as mães e as filhas mulheres, foi em média, de +79g para a geração de filhas, conforme mostrado na **Tabela 3**.

A diferença de peso por gênero entre os filhos homens e filhas mulheres, em média, foi de +109g para os meninos, conforme mostrado na **Tabela 3**.

Ao considerar os dados escalares do peso ao nascer da mãe e peso ao nascer de seus filhos, existe uma tênue correlação entre o peso da mãe ao nascer e o peso de nascimento de seus filhos, com *Spearman's Rho* 0,272 – *sig* < 0,001 2-tailed como métrica de monotonicidade, e *Pearson's* 0,271 – *sig* < 0,001 2-tailed como métrica de linearidade.

Porém, ao categorizar o peso ao nascer em faixas críticas, menor que 2.500g ou igual ou maior que 3.500g, não foi possível observar a relação entre o baixo peso ao nascer das mães e o baixo peso ao nascer de seus filhos, evidenciado pelo teste de *Fisher*, *sig* = 0,264*, como mostrado na **Tabela 4**. Entretanto, se observou correlação entre o peso ao nascer das mães $\geq$ 3.500g e o peso ao nascer de seus filhos $\geq$ 3.500g, segundo o teste de *Pearson* e *Chi²*, *sig* < 0,001, apresentado na **Tabela 5**.

Tabela 4. Estudo do baixo peso ao nascer da criança (< 2.500g) – Grupo I

Variáveis	<i>Chi²</i>	<i>Spearman's Rho</i>	<i>OR</i>	<i>OR lower</i>	<i>OR upper</i>
PN ¹ materno < 2.500g	0,264*	0,048	2,1	0,7	6,2
PN ¹ materno ≥ 3.500g	0,126*	-0,058	2,6	0,8	8,6
Extremos da idade materna no parto ²	0,750*	0,006	1,1	0,3	3,7
Fumo ³	0,114	0,057	2,0	0,8	4,9
Álcool ³	1,000*	-0,007	1,2**	0,2	9,2
Drogas ³	0,083*	0,080	4,9	1,0	23,0
Hipertensão arterial ³	1,000*	0,001	1,0	0,2	4,5
Diabetes ³	1,000*	-0,018	-	-	-
ITU ³	0,823	-0,008	1,1**	0,5	2,7
Leucorréia ³	0,804	0,009	1,1	0,4	2,8
Outras infecções ³	0,248*	-0,052	-	-	-
Anemia ³	1,000*	-0,003	1,1**	0,1	8,4
Oligoâmnio ³ ou Polidrâmnio ³	0,555*	0,009	1,3	0,2	10,0
Outras doenças ³	0,025	0,081	2,6	1,1	6,0
Depressão materna ³	1,000*	-0,022	-	-	-
Estatuta materna na gestação no quartil inferior	0,323	0,036	1,5	0,7	3,3
IMC pg materno ⁴ <18,5	1,000*	-0,005	1,17**	0,15	8,85
IMC pg materno ⁴ ≥25,0	0,927	0,003	1,04	0,45	2,41
IMC pg materno ⁴ ≥30,0	0,296*	0,038	1,79	0,6	5,34
Comprimento ao nascer da criança no quartil inferior	0*	0,287	28,6	8,5	96,2
269-273 dias de gestação ⁵	0,002	0,113	3,2	1,5	7,0
Parto cesáreo da criança	0,306	0,037	1,5	0,7	3,3

(*) Considerar Fisher.

(**) Com homogenização do sinal, ou seja se $OR < 1$, então considerar $OR = 1/OR$.

(-) Célula com zero ocorrências, OR indefinido.

¹ PN = peso ao nascer materno em gramas.² Idade materna categorizada em ≤ 19 anos e ≥ 35 anos.³ Hábitos e doenças maternas durante a gestação.⁴ IMC pg materno = Índice de Massa Corpórea pré-gestacional materno em Kg/m².⁵ 269-273 dias de gestação = Idade gestacional da criança de 38 semanas e 3 dias a 39 semanas e 0 dia.

Tabela 5. Estudo do peso ao nascer da criança $\geq 3.500\text{g}$ – Grupo II

Variáveis	<i>Chi²</i>	<i>Spearman's Rho</i>	OR	OR lower	OR upper
PN ¹ materno < 2.500g	0,026	-0,08	0,4	0,2	0,9
PN ¹ materno $\geq 3.500\text{g}$	0	0,142	0,5**	0,3	0,7
Extremos da idade materna no parto ²	0,174	0,038	0,7**	0,4	1,2
Fumo ³	0,011	-0,091	0,5	0,3	0,9
Álcool ³	0,415	-0,029	0,7	0,3	1,6
Drogas ³	0,129*	-0,06	0,2	0,03	1,6
Hipertensão arterial ³	0,483	0,038	0,8**	0,4	1,5
Diabetes ³	0,088*	0,066	0,3**	0,06	1,2
ITU ³	0,693	-0,014	0,9	0,7	1,3
Leucorréia ³	0,082	0,063	0,7**	0,5	1,0
Outras infecções ³	0,231	-0,043	0,7	0,3	1,3
Anemia ³	0,572	0,021	0,8**	0,4	1,7
Oligoâmnio ³ ou Polidrâmnio ³	0,695	0,038	0,8**	0,3	2,1
Outras doenças ³	0,253	0,041	0,8**	0,5	1,2
Depressão materna ³	0,070*	-0,07	-	-	-
Estatuta materna na gestação no quartil inferior	0,406	-0,030	0,9	0,6	1,2
IMC pg materno ⁴ <18,5	0,068*	-0,069	2,70**	0,94	7,81
IMC pg materno ⁴ $\geq 25,0$	0,013	0,09	1,54	1,01	2,17
IMC pg materno ⁴ $\geq 30,0$	0	0,137	2,58	1,56	4,26
Comprimento ao nascer da criança no quartil inferior	0*	-0,305	0,05	0,02	0,1
269-273 dias de gestação ⁵	0	-0,142	0,4	0,3	0,6
Parto cesáreo da criança	0	0,132	0,5**	0,4	0,8

(*) Considerar Fisher.

(**) Com homogenização do sinal, ou seja, se $OR > 1$, então considerar $OR = 1/OR$. A orientação foi invertida por convenção, já que o esperado para algumas variáveis é o contrário do baixo peso ao nascer, como comprimento ao nascer e a idade gestacional.

(-) Célula com zero ocorrências, OR indefinido.

¹ PN = peso ao nascer materno em gramas.² Idade materna categorizada em ≤ 19 anos e ≥ 35 anos.³ Hábitos e doenças maternas durante a gestação.⁴ IMC pg materno = Índice de Massa Corpórea pré-gestacional materno em Kg/m^2 .⁵ 269-273 dias de gestação = Idade gestacional da criança de 38 semanas e 3 dias a 39 semanas e 0 dia.

No estudo temos 711 casos de mães que não nasceram com baixo peso, sendo que 3,2% deste grupo tiveram filhos com baixo peso ao nascer. Já para o grupo de 62 mães que nasceram com baixo peso, temos 6,5% dos filhos também com baixo peso de nascimento. Esta correlação não foi significativa, como mostrado na **Tabela 4**.

Na análise dos 144 casos de mães que nasceram com peso $\geq 3.500\text{g}$, 39,6% delas também tiveram filhos com peso ao nascer $\geq 3.500\text{g}$. Já para o grupo de 629 casos de mães que não nasceram com peso $\geq 3.500\text{g}$, apenas 23,5% delas tiveram filhos com peso de nascimento $\geq 3.500\text{g}$. Esta correlação foi significativa (**Tabela 5**).

Das variáveis analisadas o baixo peso ao nascer da criança ($< 2.500\text{g}$) apresentou forte correlação com o seu comprimento ao nascer menor ou igual que 47,5cm (quartil inferior), com *Fisher 0**; *Spearman's Rho 0,287*; *OR 28,6* e *OR lower 8,5*; com inferência de causalidade lógica, já que, se a criança tem menor comprimento ao nascer é possível esperar que tenha menos massa corpórea, e vice-versa.

Também se verificou significância acentuada entre o baixo peso ao nascer da criança ($< 2.500\text{g}$) e o menor tempo de IG. Desse modo, dez a quatorze (10 a 14) dias a mais nas 37 semanas de IG, ou seja, 269 a 273 dias de IG ou 38 semanas e 3 dias a 39 semanas e 0 dia de IG, é relevante no sentido de que a criança nasça com maior peso de nascimento (*Ch² sig 0,002*; *Spearman's Rho 0,113*; *OR 3,2* e *OR lower 1,5*).

O baixo peso ao nascer da criança ($< 2.500\text{g}$) apresentou leve correlação com *Outras doenças* na gestação, com *Ch² sig 0,025*; *Spearman's Rho 0,081*; *OR 2,6* e *OR lower 1,1*, e com *Uso de drogas* na gestação, evidenciado no *Fisher 0,083**; *Spearman's Rho 0,080*; *OR 4,9* e *OR lower 1,0*.

Não houve correlação alguma do baixo peso ao nascer da criança ($< 2.500\text{g}$) com o baixo peso ao nascer materno ($< 2.500\text{g}$), *Fisher 0,264**; *Spearman's Rho 0,048*; *OR 2,1* e *OR lower 0,7*; com a estatura materna na gestação no quartil inferior ($< 157\text{cm}$), *Ch² sig 0,323*; *Spearman's Rho 0,036*; *OR 1,5* e *OR lower 0,7* e com o IMC pré-gestacional materno $< 18,5 \text{ Kg/m}^2$, *Fisher 1,000**; *Spearman's Rho -0,005*; *OR 1,17*** e *OR lower 0,15*;

assim como com a Hipertensão arterial materna durante a gestação, *Fisher* 1,000*; *Spearman's Rho* 0,001; *OR* 1,0 e *OR lower* 0,2, com a faixa entre *OR lower* e *OR upper* bastante extensa, o que denota uma amostra insuficiente de mães com Hipertensão arterial para a análise.

Também não houve correlação do baixo peso ao nascer da criança com a presença de ITU, Leucorréia e Outras infecções, como mostrado no *Chi² sig* 0,823/0,804; *Fisher* 0,248*; *Spearman's Rho* -0,008/0,009/-0,052; *OR* 1,1**/1,1/indefinido e *OR lower* 0,5/0,4/indefinido.

Como mostra a **Tabela 5**, o peso ao nascer da criança $\geq 3.500\text{g}$ apresentou forte correlação com o peso ao nascer materno $\geq 3.500\text{g}$, evidenciado com *Chi² sig* 0; *Spearman's Rho* 0,142; *OR* 0,5** e *OR upper* 0,7, e com o parto cesareano, *Chi² sig* 0; *Spearman's Rho* 0,132; *OR* 0,5** e *OR upper* 0,8.

O peso ao nascer da criança $\geq 3.500\text{g}$ também apresentou forte correlação com o IMC pré-gestacional materno $\geq 25,0 \text{ Kg/m}^2$, com *Chi² sig* 0,013; *Spearman's Rho* 0,09; *OR* 1,54 e *OR upper* 2,17, e IMC pré-gestacional materno $\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ com *Chi² sig* 0; *Spearman's Rho* 0,137; *OR* 2,58 e *OR upper* 4,26.

A correlação direta de todo o espectro de IMC, também sem os cortes de faixas críticas para o peso ao nascer, uma vez que ambos são grandezas escalares, mostrou um *Spearman's Rho* 0,210, bastante significativo, com a força da correlação na parte superior das escalas e com uma distribuição mais difusa no baixo peso ao nascer e um pouco mais concentrada em pesos maiores ao nascer, como apresentado no **Gráfico 1**.

Gráfico 1. Correlação do IMC pré-gestacional materno e peso ao nascer da criança de cada binômio mãe-criança

O peso ao nascer da criança $\geq 3.500\text{g}$ mostrou forte correlação com o comprimento ao nascer da criança maior que 47,5cm, identificado por *Fisher* 0*; *Spearman's Rho* -0,305; OR 0,05 e OR upper 0,1, e com a IG igual ou maior que 38 semanas e 3 dias a menor ou igual 39 semanas e 0 dia, dez a quatorze (10 a 14) dias a mais nas 37 semanas de IG, evidenciado pelo *Chi²* Sig 0; *Spearman's Rho* -0,142; OR 0,4 e OR upper 0,6.

A análise identificou tênue correlação entre o peso ao nascer da criança $\geq 3.500\text{g}$ com o peso ao nascer materno $> 2.500\text{g}$, *Chi²* sig 0,026; *Spearman's Rho* -0,08; OR 0,4 e OR upper 0,9, e com a ausência do Tabagismo na gestação, *Chi²* sig 0,011; *Spearman's Rho* -0,091; OR 0,5 e OR upper 0,9.

Não houve correlação do peso ao nascer da criança $\geq 3.500\text{g}$ com o diagnóstico médico de Diabetes na gestação, *Fisher* 0,088*; *Spearman's Rho* 0,066; OR 0,3** e OR upper 1,2.

A **Tabela 6** mostra que como observado com o peso ao nascer da criança $< 2.500\text{g}$, o comprimento ao nascer da criança $\leq 47,5\text{cm}$ (quartil inferior) também apresentou forte correlação com a IG menor que 38 semanas e 3 dias a 39 semanas e 0 dia, $\text{Ch}^2 \text{ sig } 0$; *Spearman's Rho* 0,134; OR 2,0 e OR lower 1,4. O comprimento ao nascer da criança no quartil inferior também mostrou forte correlação com o Uso de drogas durante a gestação, $\text{Ch}^2 \text{ sig } 0,004$; *Spearman's Rho* 0,105; OR 4,3 e OR lower 1,5.

O comprimento ao nascer da criança $\leq 47,5\text{cm}$ mostrou forte correlação com mães que nasceram com peso $< 3.500\text{g}$, com $\text{Ch}^2 \text{ sig } 0$; *Spearman's Rho* -0,154; OR 3,2** e OR lower 1,8.

O comprimento ao nascer da criança $\leq 47,5\text{cm}$ (quartil inferior) mostrou tênue correlação com a estatura materna na gestação menor que 157cm (quartil inferior), $\text{Ch}^2 \text{ sig } 0,012$; *Spearman's Rho* 0,091; OR 1,6 e OR lower 1,1; e com o Tabagismo na gestação, $\text{Ch}^2 \text{ sig } 0,012$; *Spearman's Rho* 0,091; OR 1,7 e OR lower 1,1.

Não houve correlação do comprimento ao nascer da criança $\leq 47,5\text{cm}$ com Hipertensão arterial durante a gestação, $\text{Ch}^2 \text{ sig } 0,713$; *Spearman's Rho* -0,013; OR 1,1** e OR lower 0,6; com ITU, Leucorréias e Outras infecções, $\text{Ch}^2 \text{ sig } 0,606/0,875/0,181$; *Spearman's Rho* 0,019/0,006/-0,048; OR 1,1/1,0/1,6** e OR lower 0,8/0,7/0,8; e com o Uso de álcool durante a gestação, $\text{Ch}^2 \text{ sig } 0,619$; *Spearman's Rho* -0,018; OR 1,2** e OR lower 0,5.

De acordo com a **Tabela 6** as correlações em relação ao comprimento ao nascer da criança $\leq 47,5\text{cm}$ são similares às de peso ao nascer da criança $< 2.500\text{g}$, uma vez que ambas as variáveis são fortemente correlacionadas. Contudo, devido à distribuição da amostra, os dados de comprimento ao nascer da criança $\leq 47,5\text{cm}$ se distribuem de maneira um pouco mais suave que as faixas de baixo peso ao nascer, gerando resultados mais robustos. Porém as conclusões são as mesmas, a não ser pelo peso ao nascer materno $\geq 3.500\text{g}$, que se mostrou significativa no sentido de reduzir a chance do filho nascer com comprimento $\leq 47,5\text{cm}$.

Tabela 6. Estudo do comprimento ao nascer da criança $\leq 47,5\text{cm}$ – Grupo III

Variáveis	χ^2	Spearman's Rho	OR	OR lower	OR upper
PN ¹ materno < 2.500g	0,757	0,011	1,1	0,6	2,0
PN ¹ materno $\geq 3.500\text{g}$	0	-0,154	3,2**	1,8	5,7
Extremos da idade materna no parto ²	0,175	0,049	1,4	0,9	2,4
Fumo ³	0,012	0,091	1,7	1,1	2,6
Álcool ³	0,619	-0,018	1,2**	0,5	2,9
Drogas ³	0,004	0,105	4,3	1,5	12,6
Hipertensão arterial ³	0,713	-0,013	1,1**	0,6	2,2
Diabetes ³	0,673*	0,011	1,3	0,2	6,7
ITU ³	0,606	0,019	1,1	0,8	1,6
Leucorréia ³	0,875	0,006	1,0	0,7	1,6
Outras infecções ³	0,181	-0,048	1,6**	0,8	3,4
Anemia ³	0,395*	-0,040	1,7**	0,7	4,5
Oligoâmnio ³ ou Polidrâmnio ³	0,205	0,046	1,7	0,7	4,2
Outras doenças ³	0,425	0,029	1,2	0,8	1,9
Depressão materna ³	0,262*	0,043	2,1	0,6	7,7
Estatura materna na gestação no quartil inferior	0,012	0,091	1,6	1,1	2,2
269-273 dias de gestação ⁴	0	0,134	2,0	1,4	2,9
Parto cesáreo da criança	0,672	-0,015	1,1**	0,8	1,6

(*) Considerar Fisher.

(**) Com homogenização do sinal, ou seja. se $OR < 1$ então fazer $OR = 1/OR$.

(-) Célula com zero ocorrências, OR indefinido.

¹ PN = peso ao nascer materno em gramas.² Idade materna categorizada em ≤ 19 anos e ≥ 35 anos.³ Hábitos e doenças maternas durante a gestação.⁴ 269-273 dias de gestação = Idade gestacional da criança de 38 semanas e 3 dias a 39 semanas e 0 dia.

6 DISCUSSÃO

O grupo de mães nasceu entre os anos de 1972 a 1998, sendo que 83,8% delas na mesma maternidade de nascimento dos seus filhos, constituindo uma amostra final de 773 binômios mães-crianças. O restante dos pesos de nascimento das mães (16,2%) foi obtido por meio de cópia do documento da maternidade de origem no prontuário da criança, totalizando 76 maternidades distribuídas pelo território brasileiro. Todas as crianças e 94,0% das mães nasceram na cidade de São Paulo, o que tornou a amostra homogênea.

A maternidade do HU-USP nos forneceu 100,0% dos pesos de nascimento das crianças e 83,8% dos pesos maternos ao nascer, o que possibilitou para esse estudo uma população com o registro dos dados em prontuários com a mesma sistematização. Observou-se que os instrumentos utilizados para as informações antropométricas neonatais e maternas e sócio-demográficas pré-gestacionais e gestacionais passaram por modificações entre o primeiro ano de nascimento das mães (1972) até o ano mais recente de nascimento dos filhos (2014), no que diz respeito ao aumento do número de informações, porém o processo de registro e organização dos dados é semelhante, com o dado preciso do peso de nascimento em gramas presente tanto na *Ficha Obstétrica* como na *Ficha do Recém-Nascido*.

No Brasil há estudos locais, por exemplo, na cidade de Pelotas, ao sul do país, com a vantagem de contar com uma coorte de nascimentos que se iniciou no ano de 1982, quando 2.876 mulheres nascidas vivas têm sido acompanhadas por anos, sendo que 16% delas já havia tido pelo menos um filho vivo em 2001¹⁰⁶. O estudo brasileiro intergeracional de Vélez et al.²⁷, utilizou os dados registrados de peso ao nascer de 794 mulheres nascidas vivas e únicas da coorte original de Pelotas; entretanto 25% da informação do peso de nascimento do descendente desse estudo foi recordado pela mãe.

Amplos estudos em países desenvolvidos sobre a intergeracionalidade do peso ao nascer humano, com grandes amostras de binômios mães-crianças, conseguem ainda utilizar bancos de dados nacionais

sistematizados nas suas investigações, como os estudos de Emanuel et al.¹⁰⁷ e Hennessy e Alberman⁴² que analisam o peso de nascimento de duas gerações da coorte britânica de nascimentos de 1958, com seguimento dos membros até os 23 anos¹⁰⁷ e 33 anos de idade⁴². Recentes investigações suecas também utilizam registros médicos de nascimento nacionais contendo informações sistematizadas de 98% de todos os nascimentos ocorridos na Suécia desde 1973, com disponibilidade da informação do peso ao nascer tanto do bebê quanto da mãe^{82, 83}.

Cabe ressaltar que investigações clássicas entre gerações analisam pesos ao nascer maternos referidos^{48, 108, 109}, ou até mesmo os pesos de nascimento tanto da mãe como do recém-nascido recordados pela mãe¹¹⁰, diferente dos dados do presente estudo que possui todos os pesos de nascimento documentados, assim como o trabalho indiano de Veena et al.³⁸, que utilizou fonte de dados de peso ao nascer de mães e filhos provenientes de prontuários hospitalares.

Interessante comentar que estudos que utilizam dados de prontuários^{38, 111} apresentam amostras bem menores do que os trabalhos em países desenvolvidos que utilizam fontes nacionais de peso ao nascer^{42, 107}.

A escolha em estudar as relações entre o peso ao nascer materno, ao invés do peso ao nascer paterno, no peso de nascimento do descendente está de acordo com evidências encontradas em desenhos multigeracionais que confirmam as influências do peso de nascimento mais fortemente transmitidas através da linhagem materna^{26, 36}. Tem sido sugerido que a menor influência paterna pode refletir a não paternidade em alguns casos⁶⁹, porém estudos em *macacos rhesus* controlaram cuidadosamente a reprodução e encontraram resultados semelhantes¹¹². As relações intergeracionais no peso ao nascer parecem ser mais fortes entre mães e filhas¹¹³. Nessa perspectiva a nossa escolha foi estudar as mães e os seus descendentes.

A média do peso ao nascer das mães estudadas foi de 3.110 gramas, com desvio-padrão (DP) de 463 gramas, semelhante a média de 3.160 gramas encontrada no estudo de Monteiro et al. (2000) na cidade de

São Paulo, realizado no mesmo período de nascimento do grupo materno dessa investigação¹¹⁴.

Não se obteve a informação da IG de 71,0% das mães, entretanto a literatura mostra que é mais importante o peso ao nascer da mãe do que a sua idade gestacional na correlação com o peso de nascimento do descendente. Estudos identificaram que mães que nasceram com baixo peso têm um aumento significativo do risco de ter um recém-nascido com baixo peso^{107, 108, 115}, porém as mães nascidas prematuras, não apresentaram aumento do risco de ter um bebê pré-termo¹⁰⁸, o que sugere que as associações intergeracionais no peso ao nascer podem ser em grande parte impulsionadas pelo crescimento do feto, e não pelo seu tempo de gestação^{37, 107}. A investigação intergeracional de Alberman et al.¹¹⁶ identificou uma associação negativa entre a IG materna e o peso ao nascer do descendente, em concordância com Magnus et al., que não encontraram correlação entre as IGs das mães e dos seus primeiros filhos, sugerindo baixa herdabilidade da idade gestacional²³.

A idade das mães variou de 12 a 40 anos, sendo que 29,0% delas tinham idade menor ou igual a 19 anos. A idade materna é importante na determinação do peso ao nascer do descendente, estudos demonstram que adolescentes apresentam maior probabilidade de terem filhos pequenos para a idade gestacional^{47, 117}.

Quanto à escolaridade materna, 53,6% tinham o ensino fundamental incompleto ou completo, em acordo com o estudo de Monteiro na cidade de São Paulo, onde 54,9% tiveram até sete anos de escolaridade¹¹⁴.

Em relação aos hábitos maternos, 15,2% eram tabagistas, e 3,0% delas além do tabagismo também eram usuárias de álcool e/ou outras drogas. Existe uma associação entre a presença do tabagismo na gestação e outros hábitos como o abuso de drogas¹¹⁸. O hábito tabágico materno é correlacionado tanto com o aumento da incidência do filho pequeno para a idade gestacional quanto do filho grande para a idade gestacional²¹. Segundo De Stavola et al. fatores sociodemográficos e comportamentais contribuem moderadamente, mas significativamente para as correlações do peso ao nascer entre gerações⁴¹.

Os dados sobre as doenças durante a gestação mostram que 28,9% das mães tiveram ITU, seguidos de 21,1% de Leucorréias, e Outras infecções (7,2%), com maior prevalência da cultura positiva para o *Streptococcus do grupo B* ($n=26/55$) e diagnóstico de Pielonefrites ($n=11/55$). Dentre as *Outras doenças* descritas observou-se maior prevalência da Asma, Bronquite e Rinite Alérgica ($n=19/112$). Essas situações na gestação estão relacionadas com o baixo peso ao nascer^{18, 119}.

Em relação à anemia, 4,2% das mães apresentaram anemia ferropriva durante a gestação. Correlação positiva foi encontrada entre o peso fetal e concentração de hemoglobina materna durante o primeiro trimestre da gestação ($p\ 0,025$). A anemia pode alterar o crescimento fetal devido insuficiente fluxo de oxigênio para o tecido placentário, ou por ser um indicador indireto da deficiência na nutrição materna¹²⁰.

A associação entre a estatura materna e o peso ao nascer da criança está bem fundamentada^{117, 121, 122}, com a relação da mãe de baixa estatura apresentando maior tendência a ter filhos com baixo peso ao nascer. Das mães investigadas, 29,4% delas apresentaram estatura inferior a 157cm (quartil inferior). Mães que são mais baixas podem ter altura menor por desnutrição crônica, e perpetuar essa altura menor na prole pelas dimensões uterinas restritas, com diminuição do crescimento fetal do descendente¹²¹.

A média do IMC pré-gestacional materno foi de $24,1\text{Kg/m}^2$ com desvio padrão de $4,5\text{ Kg/m}^2$, com apenas 59,4% das mães com IMC saudável. Observou-se que 5,3% das mães tinham baixo peso, com IMC menor que $18,5\text{ Kg/m}^2$; 35,4% excesso de peso e 11% obesidade no período pré-gestacional. Estudo brasileiro recente mostrou prevalência de excesso de peso pré-gestacional em 34,7%¹²³.

O ganho de peso na gestação foi inadequado em 69,0% das mães do nosso estudo, sendo que 39,6% apresentaram ganho de peso insuficiente e 29,4% ganho de peso excessivo no decorrer da gestação. Estudo realizado em seis capitais brasileiras encontrou prevalência de 19,2% de sobrepeso e de 5,5% de obesidade em gestantes¹²⁴. A obesidade na gestação acarreta

diversas complicações maternas, fetais e perinatais. Gestantes obesas sofrem alterações que podem aumentar o risco de complicações maternas, tais como, aumento do risco para diabetes *mellitus* gestacional, síndromes hipertensivas (hipertensão crônica e pré-eclâmpsia), ITU, parto induzido e cesarianas, hemorragia pós-parto, infecção puerperal e doença tromboembólica^{82, 124}. Também se observa nas gestantes obesas maior risco de óbito fetal, má-formação congênita e macrosomia fetal. Por sua vez, a macrosomia fetal leva a consequências como menor índice de Apgar, desproporção cefálo-pélvica, toco-traumatismo, hipoglicemia neonatal, miocardiopatia hipertrófica, trombose vascular, distúrbios respiratórios e aumento da morbimortalidade^{82, 124}.

Nesse estudo tivemos 31,7% de partos cesareanos, abaixo da média nacional de 47,0%, o que pode estar relacionado à nossa população ser proveniente de um hospital de atenção secundária a saúde¹²⁵. Estudo em um grande hospital de ensino norte americano encontrou um aumento das taxas de partos cesáreos de 26% no ano 2006 para 36,5% no ano 2009¹²⁶.

No nosso estudo a média do peso ao nascer das crianças (3.242 gramas) foi maior que a média do peso ao nascer materno (3.110 gramas), com a consideração de que as médias dos pesos de nascimento dos grupos de crianças e mães foram semelhantes as 3.160 gramas encontradas no estudo de Monteiro et al. (2000) na cidade de São Paulo¹¹⁴, e às 3.168 gramas identificadas no estudo de Moraes et al. nos nascidos em 2003 no Rio Grande do Sul¹²⁷. Uma revisão de 14 estudos em países desenvolvidos analisou as correlações do peso de nascimento entre gerações e descobriu que, para cada 100 gramas no aumento do peso ao nascer materno, houve um incremento de 10-20 gramas no peso de nascimento do descendente⁶⁰. Os resultados na Guatemala sugerem uma relação mais forte, para cada 100 gramas no aumento do peso ao nascer da mãe, o peso ao nascer prole sofreu um incremento de 29 gramas, ajustado para vários fatores de confusão⁶⁰. No Brasil, foi encontrado resultado semelhante, para cada 100 gramas no aumento do peso ao nascer materno, houve um incremento de 21 gramas no peso de nascimento do descendente²⁷.

A comparação entre o peso ao nascer entre as gerações de mães e filhas mostrou a diferença em média de 79 gramas, com as meninas nascendo mais pesadas do que suas mães. Veena et al. também identificaram um aumento no peso ao nascer entre gerações de mulheres no sul da Índia, com o peso de nascimento das filhas sendo 104 gramas maior que o peso ao nascer materno³⁸. O aumento no peso ao nascer dos recém-nascidos durante as últimas décadas também tem sido observado nas populações norte-americana¹²⁸, européia¹²⁹, australiana¹³⁰, e chinesa¹³¹.

A evidência da diferença de peso por gênero dos filhos homens e filhas mulheres de +109 gramas em média para os meninos do nosso estudo, está em concordância com as curvas de Lubchenco et al.¹³² e Alexander et al.⁷. Tal diferença foi também verificada no estudo indiano de Kumar et al. que mostrou os meninos sendo 45 gramas mais pesados do que as meninas, com peso médio de nascimento de 2.889 gramas a 2.934 gramas na população indiana, bem menor do que a média encontrada na nossa população⁹¹.

Estudos em populações de países em desenvolvimento identificaram o peso ao nascer materno sendo determinante no peso ao nascer do descendente^{38, 39}, ao passo que o nosso estudo encontrou uma tênue correlação entre o peso da mãe ao nascer e o peso de nascimento dos descendentes.

Pelo fato dos pesos de nascimento das crianças e das mães não obedecerem a uma distribuição normal, se considerou dois grupos distintos para a análise em relação ao peso ao nascer da criança, o baixo peso de nascimento, menor do que 2.500 gramas⁹⁰, e o peso de nascimento igual ou maior do que 3.500 gramas⁹¹.

O estudo do baixo peso ao nascer da criança não correlacionou o peso de nascimento da criança menor que 2.500 gramas com o peso de nascimento materno menor que 2.500 gramas, diferente das relações apontadas por vários autores da transmissão intergeracional do baixo peso ao nascer^{23, 39, 107, 108, 115}. No Brasil, Vélez et al.²⁷ encontraram associação do baixo peso ao nascer materno com o baixo peso ao nascer e prematuridade

do descendente, sendo que a causa principal da associação entre o baixo peso ao nascer da mãe e o descendente nascer PIG foi mediada pelo peso pré-gestacional materno. Cabe citar que no estudo de Vélez et al.²⁷ participaram mulheres com até 22 anos de idade, sendo que a gravidez na adolescência está fortemente relacionada a resultados gestacionais adversos^{27, 106, 133}. O baixo peso ao nascer leva a uma maior morbidade e mortalidade, especialmente durante o primeiro ano de vida, também associado com consequências negativas para a saúde a longo prazo, como o aumento do risco de hipertensão e doenças cardiovasculares, resistência à insulina e diabetes *mellitus* tipo 2, e mudanças na fisiologia reprodutiva^{134, 135}. Na Índia, a RCIU é considerada o principal fator de baixo peso ao nascer atribuído à desnutrição materna crônica¹³⁶.

O estudo do baixo peso ao nascer da criança verificou significância acentuada entre o peso ao nascer da criança < 2.500 gramas com o menor tempo de idade gestacional, em uma época específica da gestação. Desse modo, permanecer no útero dez a quatorze (10 a 14) dias além de 37 semanas de IG, é um importante fator no ganho de peso do recém-nascido, como observado na literatura¹³⁷.

O baixo peso ao nascer (< 2.500 gramas) das crianças apresentou leve correlação com o uso de drogas e *Outras doenças* maternas descritas na gestação. O comprimento ao nascer da criança no quartil inferior ($\leq 47,5\text{cm}$) mostrou forte correlação com o uso de drogas pela mãe durante a gestação, e tênue correlação com o tabagismo na gestação. Vários estudos na literatura demonstram a presença de doenças, hábito tabágico, e abuso de outras drogas na gestação resultando em baixo peso ao nascer do descendente^{18, 119, 138, 139}.

Não foi identificada a correlação entre o baixo peso ao nascer da criança (< 2.500 gramas) com a estatura materna na gestação no quartil inferior (<157cm), em contraste com diversos estudos que mostraram um maior risco do descendente nascer com baixo peso em mulheres com baixa estatura, quando comparadas com a altura de referência¹⁴⁰⁻¹⁴⁴. Um trabalho brasileiro recente com 2.226 pares mães-crianças identificou que mães no

primeiro quartil de estatura ($\leq 152,0\text{cm}$) apresentaram maior risco (42%) de terem filhos com baixo peso ao nascer quando comparadas as mães com o maior quartil ($> 160,4\text{cm}$); e ao considerar a relação entre peso ao nascer da criança e a estatura final materna, filhos de mães com baixa estatura pesaram ao nascer uma média de 125 gramas a menos do que os filhos de mães mais altas ($p = 0,002$)¹⁴⁵. A revisão sistemática de Han et al. revelou que apenas estudos com dados não ajustados expressam associações entre mulheres de baixa estatura e o maior risco de parto prematuro ou descendentes com baixo peso ao nascer. Portanto, outros fatores de confusão podem ser responsáveis pelas tendências observadas¹⁴⁶.

O estudo do peso ao nascer da criança ≥ 3.500 gramas evidenciou forte correlação entre o peso ao nascer das mães ≥ 3.500 gramas e o peso ao nascer de seus filhos ≥ 3.500 gramas, semelhante achado foi visto no estudo da coorte de nascimentos de Buffalo, onde Klebanoff et al. encontraram que o peso ao nascer elevado da mãe foi o maior preditor para recém-nascidos GIGs após controlar todos os fatores confundidores, com mulheres que pesaram mais de 3.600 gramas ao nascer apresentando um maior risco de ter um filho grande para a idade gestacional³⁴. Tavares et al. também identificaram, na cidade do Porto em Portugal, que as maiores médias de peso ao nascer foram encontradas naqueles cujas mães nasceram com peso maior do que 4.000 gramas¹⁴⁷. Mais recentemente Ahlsson et al.⁸³ e Cnattingius et al.⁸² reforçaram essas evidências ao demonstrarem o maior risco dos descendentes nascerem GIGs quando as mães também nasceram grandes para a idade gestacional. Embora exista uma literatura relativamente grande que correlaciona o baixo peso ao nascer materno com o baixo peso ao nascer do bebê, poucos estudos têm mostrado a correlação entre o peso ao nascer materno elevado e o peso ao nascer do descendente elevado também.

No presente estudo, o peso ao nascer da criança ≥ 3.500 gramas também apresentou forte correlação com o IMC pré-gestacional materno $\geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ e $\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$, sendo que quanto maior o IMC pré-gestacional da mãe maior a correlação com o peso de nascimento da criança ≥ 3.500 gramas.

Uma meta-análise tem associado o sobrepeso ou obesidade pré-gestacional ao aumento do risco para recém-nascidos GIGs e bebês com peso de nascimento > 4.000 gramas ou macrossômicos, considerada nesse estudo como peso ao nascer ≥ 4.500 gramas, quando comparadas às mães que apresentaram IMC normal¹⁴⁸. As crianças que nascem GIGs, por sua vez, possuem maior risco de se tornarem adultos com sobrepeso ou obesidade⁸³. Isso pode resultar em um efeito “bola de neve”, já que a crescente proporção de meninas que nascem GIGs são mais propensas a se tornarem adultos com sobrepeso ou obesidade, e assim terem um maior risco para que o descendente também nasça grande para a idade gestacional⁸². Janjua et al. seguiram crianças do nascimento até os cinco anos de idade, e revelaram que o sobrepeso e a obesidade pré-gestacional materna foram significativamente associadas tanto ao aumento do risco para o peso ao nascer elevado (percentil > 85) como para a obesidade aos cinco anos de vida do descendente⁴. Estudo de base populacional evidenciou que a obesidade pré-gestacional da mãe foi significativamente associada com um aumento do risco de obesidade nos descendentes na idade entre cinco a dezoito anos¹⁴⁹.

O peso ao nascer da criança ≥ 3.500 gramas apresentou forte correlação com o parto cesareano no nosso estudo. A investigação de base populacional de Barber et al. com 32.443 nascidos vivos encontrou as indicações mais comuns para o parto cesareano, que incluíram em ordem de frequência, a distócia funcional, o rastreamento da frequência cardíaca fetal alterado ou indeterminado, má apresentação fetal, gestação múltipla, e a suspeita de macrossomia fetal, sendo esta responsável por 10% do aumento nas taxas de cesárea primária¹²⁶. Estudo iraniano mais recente encontrou 87,5% de parto cesareano entre os recém-nascidos macrossômicos, considerados como maiores que 4.000 gramas³.

Não houve correlação do peso ao nascer da criança ≥ 3.500 gramas com o diagnóstico médico de diabetes *mellitus*, já que o número de mulheres com diabetes *mellitus* na gestação foi pequeno (0,9%), provavelmente por se tratar de um hospital de atenção secundária à saúde. A literatura nos fornece que os nascidos GIGs ocorrem com mais frequência em mães com diabetes

mellitus durante a gestação¹³⁰. Importante e curioso que os nascidos GIGs apresentam o risco de diabetes *mellitus* tipo 2 na idade adulta e diabetes *mellitus* nas suas gestações^{16, 84}.

O comprimento ao nascer da criança $\leq 47,5\text{cm}$ (quartil inferior) mostrou tênue correlação com a estatura materna na gestação também no quartil inferior, $< 157\text{cm}$, bem como o estudo de Witter et al., cujos recém-nascidos de mulheres com estatura entre 150cm a 157cm foram simetricamente menores do que os recém-nascidos de mulheres mais altas, entre 168cm a 175cm¹⁵⁰, e a investigação de Veena et al.³⁸ que identificou a estatura materna na gestação positivamente associada ao comprimento ao nascer do descendente. O comprimento cabeça-calcanhar do descendente também aumentou com os maiores quartis para a estatura materna durante a gestação, em um trabalho asiático com mães adolescentes¹⁵¹. O comprimento ao nascer da criança no quartil inferior se mostrou no presente estudo significativo nos filhos e filhas de mães com peso de nascimento < 3.500 gramas.

A literatura mostra que o primeiro filho é geralmente mais leve em relação ao segundo, e assim por diante^{122, 152, 153}. Entretanto, Magnus et al.²³ ao controlar o peso ao nascer materno, não encontrou associação entre a ordem de nascimento da mãe e o peso ao nascer do descendente, bem como Vélez et al.²⁷. Grande parte dos estudos clássicos sobre a intergeracionalidade do peso ao nascer analisa as correlações entre mães que não necessariamente foram primogênicas com os seus primeiros filhos, levando em consideração apenas a ordem de nascimento do descendente^{42, 43, 82, 83}.

Nesse sentido, uma circunstância metodológica do nosso estudo é que 58,7% do grupo de crianças foram os primeiros filhos, uma limitação que pode caracterizar uma fonte de viés na tendência observada entre a correlação do peso ao nascer materno ≥ 3.500 gramas com o peso ao nascer do seu descendente ≥ 3.500 gramas.

Por outro lado, estudos mostram que a idade materna é um importante preditor do tamanho do recém-nascido, com mães adolescentes

reduzindo o tamanho ao nascer do descendente¹⁵⁴. Ao considerar a inclusão de 29,0% de mães em idade jovens nesse estudo, a correlação entre o peso ao nascer da mãe ≥ 3.500 gramas e do peso de nascimento do bebê ≥ 3.500 gramas torna-se ainda mais evidente, o que corrobora com o estudo de Ahlsson et al.⁸³.

Os resultados do presente estudo mostram consistência com a hipótese intergeracional do peso ao nascer, pela forte correlação entre o peso ao nascer da mãe ≥ 3.500 gramas e sobrepeso ou obesidade pré-gestacional materna no peso ao nascer da criança ≥ 3.500 gramas. Dentre os outros resultados relevantes estão o uso de drogas pela mãe durante a gestação resultando em bebês com o comprimento ao nascer no quartil inferior, e o peso ao nascer materno ≥ 3.500 gramas no sentido de reduzir a chance do filho nascer com comprimento $\leq 47,5$ cm. Correlações mais leves foram identificadas entre a estatura materna na gestação no quartil inferior, e também o hábito tabágico na gestação, com menores comprimentos ao nascer do descendente, e, ainda também, entre o uso de drogas pela mãe durante a gestação levando a proles com baixo peso ao nascer.

O período gestacional é provavelmente um período tardio para corrigir deficiências nutricionais, e mais tarde ainda para a construção de reservas de nutrientes. A mulher que é nutrida de forma correta na infância tende a ser mais alta e ter peso adequado quando adulta, possibilitando um bom ambiente intrauterino e peso adequado ao nascer para o seu bebê³⁷. Evidências a respeito de intervenções nutricionais ao longo da vida da mulher são escassas, principalmente em relação aos micronutrientes no período pré-concepção, a não ser sobre a ingestão de ácido fólico na prevenção do defeito no tubo neural¹⁵⁵, e suplementação de ferro com melhores implicações no parto¹⁵⁶, cujos resultados ainda são controversos³⁷.

Um estudo com seguimento em longo prazo da intervenção nutricional mostrou que a melhoria da nutrição até o terceiro ano de vida leva ao aumento da estatura adulta, capacidade de trabalho, escolaridade nas mulheres, compreensão da leitura, e inteligência e salários nos homens, o que possibilita romper o ciclo da transmissão intergeracional da pobreza¹⁵⁷.

Também, a nutrição adequada nos primeiros anos de vida pode reduzir o risco para a doença cardiovascular na adultice e no período reprodutivo¹⁵⁸.

À medida que a epidemia de obesidade persiste entre as mulheres em idade reprodutiva, existe uma necessidade para melhor compreender as relações entre o excesso de peso materno e a adiposidade no descendente⁷⁵. As iniciativas no aconselhamento durante o período pré-concepção devem enfatizar a importância de alcançar um peso saudável para a estatura antes da gravidez. Um trabalho recente avaliou a relação entre peso ao nascer do descendente e trajetórias na pré-concepção da mãe e identificou associação mais forte entre sobrepeso/obesidade materna e macrossomia fetal nas mulheres que se tornaram com excesso de peso ou obesas entre a adolescência e início da idade adulta¹⁵⁹.

O peso pré-gestacional materno, o ganho de peso durante a gestação, e o controle da glicemia materna, são os fatores de risco para recém-nascidos GIGs ou macrossômicos que mais possibilitam intervenções. A atividade física, as modificações no estilo de vida, e a dieta saudável, com atenção ao tipo de carboidrato, devem ser recomendadas para todas, principalmente para aquelas identificadas como de maior risco. O aconselhamento pré-gestacional e a qualidade do pré-natal devem enfatizar a importância de alcançar um peso saudável antes da gravidez e evitar o ganho de peso excessivo após a concepção. A gestação não deve ser considerada um período de confinamento e pode ser uma boa oportunidade, mesmo que tardia, para mudanças no estilo de vida¹⁶⁰.

Políticas públicas que visam melhorar a saúde de sua geração com foco na saúde pré-concepcional e materno-fetal, com estratégias para o adequado crescimento e desenvolvimento da criança, redução da obesidade, e melhoria das condições socioeconômicas podem levar a importantes benefícios por sucessivas gerações, interrompendo os ciclos viciosos que operam na falência do crescimento e perpetuação da obesidade no mundo.

7 CONCLUSÕES

Esse trabalho nos permite concluir que:

No presente estudo não foi encontrada correlação entre o baixo peso ao nascer da criança e o baixo peso ao nascer materno, porém o peso de nascimento da criança ≥ 3.500 gramas mostrou forte correlação com o peso ao nascer materno ≥ 3.500 gramas.

Quanto ao estudo da correlação entre o peso ao nascer da criança com condições maternas durante a gestação observamos que o baixo peso ao nascer da criança apresentou tênue correlação com o uso de drogas pela mãe durante a gestação, enquanto que o peso ao nascer da criança ≥ 3.500 gramas mostrou forte correlação com o IMC pré-gestacional materno $\geq 25\text{kg/m}^2$ e leve correlação com a ausência do tabagismo na gestação.

Na avaliação da correlação entre o peso ao nascer da criança com condições de nascimento das crianças encontramos forte correlação entre peso ao nascer da criança ≥ 3.500 gramas e parto cesareano.

O estudo do comprimento ao nascer da criança no quartil inferior ($\leq 47,5\text{cm}$) identificou forte correlação com o uso de drogas pela mãe durante a gestação, e leve correlação com a estatura materna também no quartil inferior e com o hábito tabágico materno durante a gestação.

Dessa forma, os resultados sugerem que o peso ao nascer materno ≥ 3.500 gramas e o sobrepeso ou obesidade pré-gestacional materna contribuem acentuadamente para o peso ao nascer da criança ≥ 3.500 gramas e indicam tendência do aumento do peso ao nascer entre gerações de mães e filhas o que pode convergir para o ciclo intergeracional da obesidade.

Essa observação demonstra a importância de ações de saúde pública em busca do peso adequado para altura nas mulheres nos períodos de pré-concepção e gestacional com vistas a conceitos com peso adequado para idade gestacional e consequente redução do risco de obesidade.

8 ANEXO

Anexo: Instrumento estruturado para coleta de informações nos prontuários
Projeto: O efeito intergeracional no peso ao nascer e suas relações com as condições maternas, em crianças nascidas a termo no Hospital Universitário da USP
Busca da informação do peso ao nascer materno – critério de inclusão
<i>Puérperas cujos partos ocorreram entre janeiro 2012 a março 2014</i>
Matrícula da puérpera no HU- USP:
Nome completo da puérpera:
Nome completo da mãe da puérpera:
Data de nascimento da puérpera:
Puérpera nasceu no HU-USP? ☐ <i>Sim</i> ☐ <i>Não</i> Se <i>sim</i> , inclusão no estudo. Se <i>não</i> , informação do peso ao nascer materno documentado no prontuário da criança? ☐ <i>Sim</i> ☐ <i>Não</i> Se <i>sim</i> , inclusão no estudo. Se <i>não</i> , puérpera nasceu no Hospital das Clínicas da FMUSP? ☐ <i>Sim</i> ☐ <i>Não</i> Se <i>não</i> , caso excluído. Se <i>sim</i> , foi possível obter o peso ao nascer da mãe nos registros do Hospital das Clínicas da FMUSP? ☐ <i>Sim</i> ☐ <i>Não</i> Se <i>sim</i> , inclusão no estudo. Se <i>não</i> , caso excluído.
- Variáveis da puérpera de cada binômio mãe-criança
<i>Crianças nascidas entre abril 1999 a março 2014</i>
- Variáveis sociodemográficas
Idade gestacional (IG) segundo Capurro: ____ semanas ____ dias
Peso ao nascer em gramas (g): ____ gramas
Idade da mãe na gestação em anos: ____ anos
Escolaridade materna: _____
- Variáveis sobre os antecedentes obstétricos e fatores de risco na gestação
Paridade: ____ gestações ____ partos ____ abortos
Realização de pré-natal: ☐ <i>Sim</i> ☐ <i>Não</i>
Tabagismo materno na gestação: ☐ <i>Sim</i> ☐ <i>Não</i>
Exposição materna ao álcool na gestação: ☐ <i>Sim</i> ☐ <i>Não</i>
Uso materno de drogas na gestação: ☐ <i>Sim</i> ☐ <i>Não</i>

Anexo: Instrumento estruturado para coleta de informações nos prontuários		
Projeto: O efeito intergeracional no peso ao nascer e suas relações com as condições maternas, em crianças nascidas a termo no Hospital Universitário da USP		
- Variáveis sobre os antecedentes obstétricos e fatores de risco na gestação		
Doenças na gestação		
Hipertensão arterial	() Sim	() Não
Diabetes <i>mellitus</i> pré-existente ou gestacional	() Sim	() Não
Infecção do trato urinário	() Sim	() Não
Leucorréia	() Sim	() Não
Outras infecções	() Sim	() Não
Se sim, quais: _____		
Anemia	() Sim	() Não
Oligoâmnio	() Sim	() Não
Polidrâmnio	() Sim	() Não
Depressão	() Sim	() Não
Outras doenças referidas: Quais: _____		
- Variáveis dos dados antropométricos maternos na gestação		
Estatura materna na gestação em centímetros (cm): _____ cm		
Peso pré-gestacional ou no início do pré-natal em quilos (Kg): _____ Kg		
Peso no final da gestação em quilos (Kg): _____ Kg		
- Variáveis da criança de cada binômio mãe-criança		
Crianças nascidas entre abril 1999 a março 2014		
Matrícula do recém-nascido no HU-USP: _____		
Data de nascimento da criança: _____		
Gênero:	() F	() M
Idade gestacional (IG) segundo Capurro: _____ semanas _____ dias		
Peso ao nascer em gramas (g): _____ gramas		
Comprimento ao nascer em centímetros (cm): _____ cm		
Tipo de parto: () Vaginal () Cesáreo		

9 REFERÊNCIAS

1. Oken E, Kleinman KP, Rich-Edwards J, Gillman MW. A nearly continuous measure of birth weight for gestational age using a United States national reference. *BMC Pediatr.* 2003;8;3:6.
2. World Health Organization. *Optimal feeding of low birth weight infants in low-and middle-income.* Geneva: World Health Organization; 2011.
3. Mohammadbeigi A, Farhadifar F, Soufizadeh N, Mohammadsalehi N, Rezaiee M, Aghaei M. Fetal macrosomia: riskfactors, maternal, and perinatal outcome. *Ann Med Health Sci Res.* 2013;3(4):546-50.
4. Janjua NZ, Mahmood B, Islam MA, Goldenberg RL. Maternal and early childhood risk factors for overweight and obesity among low-income predominantly black children at age five years: a prospective cohort study. *J Obes.* 2012;457173.
5. Andrade CLT, Szwarcwald CL, Castilho EA. Baixo peso ao nascer no Brasil de acordo com as informações sobre nascidos vivos do Ministério da Saúde, 2005. *Cad. Saúde Pública.* 2008;24(11):2564-2572.
6. Kramer MS, Victora CG. Low birth weight and perinatal mortality. In: Semba RD, Bloem MW, editors. *Nutrition and Health in Developing Countries.* New Jersey: Humana Press; 2001. p.57-69.
7. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996;87(2):163-8.
8. Stratton JF, Scanail SN, Stuart B, Turner MJ. Are babies of normal birth weight who fail to reach their growth potential as diagnosed by ultrasound at increased risk? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5(2):114-8.

9. Zhang J, Merialdi M, Platt LD, Kramer MS. Defining normal and abnormal fetal growth: promises and challenges. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(6):522-8.
10. Chauhan SP, Grobman WA, Gherman RA, Chauhan VB, Chang G, Magann EF, Hendrix NW. Suspicion and treatment of the macrosomic fetus: a review. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(2):332-46.
11. De Amorim MM, Leite DF, Gadelha TG, Muniz AG, Melo AS, Rocha Ada M. Risk factors for macrosomia in newborns at a school-maternity in northeast of Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31(5):241-8.
12. Oliveira LC, Pacheco AH, Rodrigues PL, Schlüssel MM, Spyrides MH, Kac G. Factors accountable for macrosomia incidence in a study with mothers and progeny attended at a Basic Unity of Health in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30(10):486-93.
13. Gluckman P, Hanson M. *Incompatibilidades: doenças associadas ao estilo de vida – uma bomba relógio*. Tradução de Alexandre Ferraro. São Paulo: Atheneu; 2011.
14. Bogin B. *Patterns of human growth*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
15. Brooks AA, Johnson MR, Steer PJ, Pawson ME, Abdalla HI. Birthweight—nature or nurture. *Early Hum Dev*. 1995;42:2935.
16. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med*. 2008;359(1):61-73.
17. Ojha N, Malla DS. Low birth weight at term: relationship with maternal anthropometry. *J Nepal Med Assoc*. 2007;46(2):52-56.

18. Golestan M, Akhavan Karbasi S, Fallah R. Prevalence and risk factors for low birth weight in Yazd, Iran. *Singapore Med J*. 2011;52(10):730-3.
19. Wahabi HA, Fayed AA, Alzeidan RA, Mandil AA. The independent effects of maternal obesity and gestational diabetes on the pregnancy outcomes. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:47.
20. Kuzawa CW. Fetal origins of developmental plasticity: are fetal cues reliable predictors of future nutritional environments? *Am J Hum Biol*. 2005;17(1):5-21.
21. Capra L, Tezza G, Mazzei F, Boner AL. The origins of health and disease: the influence of maternal diseases and lifestyle during gestation. *Ital J Pediatr*. 2013;39:7.
22. Hackman E, Emanuel I, van Belle G, Daling J. Maternal birth weight and subsequent pregnancy outcome. *JAMA*. 1983;250(15):2016-19.
23. Magnus P, Bakketeig LS, Skjaerven R. Correlations of birth weight and gestational age across generations. *Ann Hum Biol*. 1993;20(3):231-8.
24. Collins JW Jr, David RJ, Prachand NG, Pierce ML. Low birth weight across generations. *Matern Child Health Journal*. 2003;7(4):229-37.
25. Kuzawa CW, Eisenberg DTA. Intergenerational predictors of birth weight in the Philippines: correlations with mother's and father's birth weight and test of maternal constraint. *PLoS One*. 2012;7(7):e40905.
26. Horta BL, Gigante DP, Osmond C, Barros FC, Victora CG. Intergenerational effect of weight gain in childhood on offspring birthweight. *Int J Epidemiol*. 2009;38(3):724-32.

-
27. Vélez MP, Santos IS, Matijasevich A, Gigante D, Gonçalves H, Barros FC, Victora CG. Maternal low birth weight and adverse perinatal outcomes: the 1982 Pelotas Birth Cohort Study, Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;26(2):112-9.
 28. Walton A, Hammond J. Maternal effects on growth and conformation in Shire horse-Shetland pony crosses. *Proceedings of the Royal Society*. 1938;311-34.
 29. Cawley RH, Mckeown T, Record RG. Parental stature and birth weight. *Am J Hum Genet*. 1954;6(4):448-56.
 30. Morton NE. The inheritance of human birthweight. *Ann Hum Genet*. 1955;20:125-33.
 31. Robson EB. Birthweight in cousins. *Ann Hum Genet*. 1955;19(4):262-8.
 32. Ounsted M, Ounsted C. Rate of intrauterine growth. *Nature*. 1968;220(5167):599-600.
 33. Klebanoff MA, Graubard BI, Kessel SS, Berendes HW. Low birth weight across generations. *JAMA*. 1984;252(17):2423-27.
 34. Klebanoff MA, Mills JL, Berendes HW. Mother's birth weight as a predictor of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;153(3):253-7.
 35. Emanuel I. Maternal health during childhood and later reproductive performance. *Ann NY Acad Sci*. 1986;477:27-39.
 36. Drake AJ, Walker BR. The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. *J Endocrinol*. 2004;180(1):1-16.

37. Martorell R, Zongrone A. Intergenerational influences on child growth and undernutrition. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;(Suppl 1):302-14.
38. Veena SR, Kumaran K, Swarnagowri MN, Jayakumar MN, Leary SD, Stein CE, Cox VA, Fall CH. Intergenerational effects on size at birth in South India. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2004;18(5):361-70.
39. Agnihotri B, Antonisamy B, Priya G, Fall CHD, Raghupathy P. Intergenerational study of trends in human birth weight across two successive generations. *Indian J Pediatr*. 2008;75(2):111-7.
40. Cnattingius S. Commentary: on “Transmission through the female line of a mechanism constraining human fetal growth”—does it exist? *Int J Epidemiol*. 2008;37(2):250-2.
41. De Stavola BL, Leon DA, Koupil I. Intergenerational correlations in size at birth and the contribution of environmental factors: The Uppsala Birth Cohort Multigenerational Study, Sweden, 1915-2002. *Am J Epidemiol*. 2011;174(1):52-62.
42. Hennessy E, Alberman E. Intergenerational influences affecting birth outcome. I. Birthweight for gestational age in the children of the 1958 British birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1998;12(suppl 1):S45-S60.
43. Selling KE, Carstensen J, Finnström O, Sydsjö G. Intergenerational effects of preterm birth and reduced intrauterine growth: a population-based study of Swedish mother-offspring pairs. *BJOG*. 2006;113(4):430-40.
44. Ounsted M. Maternal constraint of foetal growth in man. *Dev Med Child Neurol*. 1965;7(5):479-91.

45. Ounsted M, Scott A, Ounsted C. Transmission through the female line of a mechanism constraining human fetal growth. *Ann Hum Biol.* 1986;13(2):143-51.
46. Hanson MA, Godfrey KM. Commentary: Maternal constraint is a pre-eminent regulator of fetal growth. *Int J Epidemiol.* 2008;37(2):252-4.
47. Gluckman PD, Hanson MA. Maternal constraint of fetal growth and its consequences. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004;9(5):419-25.
48. Ounsted M, Scott A, Ounsted C. Transmission through the female line of a mechanism constraining human fetal growth. *Int J Epidemiol.* 2008;37(2):245-50.
49. Van den Bergh BR, Mulder EJ, Mennes M, Glover V. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29(2):237-58.
50. Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG. Predictive adaptive responses and human evolution. *Trends Ecol Evol.* 2005;20(10):527-33.
51. Dwyer T, Morley R, Ukoumunne OC. Commentary: What can evidence on intergenerational transmission of risk of low birth weight and cardiovascular disease tell us about mechanisms? *Int J Epidemiol.* 2010;39(5):1276-8.
52. Ibáñez L, Potau N, Enriquez G, de Zegher F. Reduced uterine and ovarian size in adolescent girls born small for gestational age. *Pediatr Res.* 2000;47(5):575-7.

-
53. Zhang TY, Bagot R, Parent C, Nesbitt C, Bredy TW, Caldji C, Fish E, Anisman H, Szyf M, Meaney MJ. Maternal programming of defensive responses through sustained effects on gene expression. *Biol Psychol.* 2006;73:72-89.
 54. Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev.* 2006;27(2):141-69.
 55. Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu Rev Nutr.* 2007;27:363-88.
 56. Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD, Hanson MA. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatr Res.* 2007;61(5 Pt 2):5R-10R.
 57. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev.* 2002;16(1):6-21.
 58. Klebanoff MA, Secher NJ, Mednick BR, Schulsinger C. Maternal size at birth and the development of hypertension during pregnancy: a test of the Barker hypothesis. *Arch Intern Med.* 1999;159(14):1607-12.
 59. Uchbinder A, Sibai BM, Caritis S, Macpherson C, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Vandorsten P, Landon M, Paul R, Miodovnik M, Meis P, Thurnau G; National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(1):66-71.

-
60. Ramakrishnan U, Martorell R, Schroeder DG, Flores R. Role of intergenerational effects on linear growth. *J Nutr.* 1999;129(2S Suppl): 544S-549S.
 61. Foster HW Jr, Thomas DJ, Semanya KA, Thomas J. Low birthweight in African Americans: does intergenerational well-being improve outcome? *J Natl Med Assoc.* 1993;85(7):516-20.
 62. Jasienska G. Low birth weight of contemporary africanamericans: an intergenerational effect of slavery? *Am J Hum Biol.* 2009;21(1):16-24.
 63. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S, Munson ML; Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics National Vital Statistics System. Births: final data for 2005. *Natl Vital Stat Rep.* 2007;556(6):1-103.
 64. Vågerö D, Koupilová I, Leon DA, Lithell UB. Social determinants of birthweight, ponderal index and gestational age in Sweden in the 1920s and the 1980s. *Acta Paediatr.* 1999;88(4):445-53.
 65. Jansen PW, Tiemeier H, Looman CW, Jaddoe VW, Hofman A, Moll HA, Steegers EA, Verhulst FC, Mackenbach JP, Raat H. Explaining educational inequalities in birthweight: the Generation R Study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009;23(3):216-28.
 66. O'Campo P, Burke J, Culhane J, Elo IT, Eyster J, Holzman C, Messer LC, Kaufman JS, Laraia BA. Neighborhood deprivation and preterm birth among non-Hispanic blacks and whites in eight geographic areas in the United States. *Am J Epidemiol.* 2008;167(2):155-63.
 67. Cole TJ. Secular trends in growth. *Proc Nutr Soc.* 2000;59(2):317-24.

-
68. Martin RM, Smith GD, Frankel S, Gunnell D. Parents' growth in childhood and the birth weight of their offspring. *Epidemiology*. 2004;15(3):308-16.
 69. Hyppönen E, Power C, Smith GD. Parental growth at different life stages and offspring birthweight: an intergenerational cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2004;18(3):168-77.
 70. Emanuel I, Kimpo C, Moceri V. The association of grandmaternal and maternal factors with maternal adult stature. *Int J Epidemiol*. 2004;33(6):1243-8.
 71. Ozaltin E, Hill K, Subramanian SV. Association of maternal stature with offspring mortality, underweight, and stunting in low- to middle-income countries. *JAMA*. 2010;303(15):1507-16.
 72. Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, Sachdev HS; Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet*. 2008;371(9609):340-57.
 73. Li H, Stein AD, Barnhart HX, Ramakrishnan U, Martorell R. Associations between prenatal and postnatal growth and adult body size and composition. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(6):1498-505.
 74. Popkin B, Richards M, Monteiro C. Stunting is associated with overweight in children of four nations that are undergoing the nutrition transition. *J Nutr*. 1996;126(12):3009-16.
 75. Herring SH, Oken E. Obesity and diabetes in mothers and their children: can we stop the intergenerational cycle? *Curr Diab Rep*. 2011;11(1):20-7.

-
76. Kosti R, Panagiotakos D. The epidemic of obesity in children and adolescents in the world. *Cent Eur J Public Health*. 2006;14(4):151-9.
 77. National task force on the prevention and treatment of obesity. Overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med*. 2000;160(7):898-904.
 78. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Galuska DA, Dietz WH. Trends and correlates of class 3 obesity in the United States from 1990 through 2000. *JAMA*. 2002;288(14):1758-61.
 79. Taylor P, Poston L. Developmental programming of obesity in mammals. *Exp Physiol*. 2007;92(2):287-98.
 80. Kivimäki M, Lawlor DA, Smith GD, Elovainio M, Jokela M, Keltikangas-Järvinen L, Viikari JS, Raitakari OT. Substantial intergenerational increases in body mass index are not explained by the fetal overnutrition hypothesis: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(5):1509-14.
 81. Li L, Law C, Lo Conte R, Power C. Intergenerational influences on childhood body mass index: the effect of parental body mass index trajectories. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(2):551-7.
 82. Cnattingius S, Villamor E, Lagerros YT, Wikström AK, Granath F. High birth weight and obesity- a vicious circle across generations. *Int J Obes(Lond)*. 2012;36(10):1320-4.
 83. Ahlsson F, Gustafsson J, Tuvemo T, Lundgren M. Females born large for gestational age have a doubled risk of giving birth to large for gestational age infants. *Acta Paediatr*. 2007;96(3):358-62.
 84. Dabelea D, Crume T. Maternal environment and the transgenerational cycle of obesity and diabetes. *Diabetes*. 2011;60(7):1849-55.

85. Davis MM, McGonagle K, Schoeni RF, Stafford F. Grandparental and parental obesity influences on childhood overweight: implications for primary care practice. *J Am Board Fam Med*. 2008;21(6):549-54.
86. Patti ME. Intergenerational programming of metabolic disease: evidence from human populations and experimental animal models. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(9):1597-608.
87. World Health Organization. UNICEF. *Countdown to 2015 decade report (2000–2010): taking stock of maternal, newborn and child survival*. Geneva: World Health Organization; UNICEF; 2010.
88. World Health Organization. WHO, UNICEF, UNFPA, UNAIDS, World Bank. *H4+ partnership: joint country support to improve women's and children's health*. Geneva: World Health Organization; 2013.
89. Serviço Social/Centro de Comunicação do HU-USP. *Região do Butantã: Serviços de Saúde* [folder]. São Paulo: Serviço Social/Centro de Comunicação do HU-USP; 2013.
90. Brodsky D, Christou H. Current concepts in intrauterine growth restriction. *J Intensive Care Med*. 2004;19(6):307-19.
91. Kumar VS, Jeyasselan L, Sebastian T, Regi A, Mathew L, Jose R. News birth weight reference standards customised to birth order and sex of babies from South India. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:38.
92. Informações de Saúde – TabNet – *População do município de São Paulo*. [online]. São Paulo: Fundação SEADE; 2011.

-
93. Declaração de Nascido Vivo passa a valer como identidade provisória. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2012/06/declaracao-de-nascido-vivo-passa-a-valer-como-identidade-provisoria>. (acesso em: 11 junho 2012).
 94. Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr*. 1978;93(1):120-2.
 95. Margotto PR. Curvas de crescimento intra-uterino: estudo de 4.413 recém-nascidos únicos de gestações normais. *J Pediatr*(Rio J). 1995;71(1):11-21.
 96. Silva JLCP, Surita FGC. Maternal age: perinatal outcomes and mode of delivery. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31(7):321-5.
 97. Callaghan WM, Berg CJ. Pregnancy-related mortality among women aged 35 years and older, United States, 1991-1997. *Obstet Gynecol*. 2003;102(5 Pt 1):1015-21.
 98. World Health Organization (WHO). *Adolescent pregnancy* [Internet]. Geneva: WHO; 2009 [cited 2009 Jan 20]. Available from: http://www.who.int/making_pregnancy_safer/topics/adolescent_pregnancy.
 99. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Center for Health Statistics (NCHS). *National Health and Nutrition Examination Survey Data. Anthropometry procedures manual*. Hyattsville: Department of Health and Human Services; Centers of Disease Control and Prevention; 2004.
 100. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of WHO Expert Committee. *World Health Org Tech Rep Ser*. 1995;854:1-452.

-
101. Institute of Medicine (IOM)/National Research Council (NRC). *Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines*. Washington, DC: The National Academic Press; 2009.
 102. Ministério da Saúde. *Manual técnico pré-natal e puerpério. Atenção qualificada e humanizada*. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
 103. Norman GR, Streiner DL. *Biostatistics*. 3a ed. Shelton: Peoples Medical Publishing House; 2008. 394p.
 104. Benseñor IJM, Lotufo PA. *Epidemiologia-abordagem prática*. 2a ed. São Paulo: Sarvier; 2011. 385p.
 105. Massad E, Menezes RX, Silveira PSP, Ortega NRS. *Métodos quantitativos em medicina*. São Paulo: Atheneu; 2004. 570p.
 106. Gigante DP, Victora CG, Goncalves H, Lima RC, Barros FC, Rasmussen KM. Risk factors for childbearing during adolescence in a population-based birth cohort in southern Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2004;16(1):1-10.
 107. Emanuel I, Filakti H, Alberman E, Evans SJW. Intergenerational studies of human birth-weight from the 1958 birth cohort. I. Evidence for a multigenerational effect. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99(1):67-74.
 108. Klebanoff MA, Schulsinger C, Mednick BR, Secher NJ. Preterm and small-for-gestational-age birth across generations. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(3):521-6.
 109. Jaquet D, Swaminathan S, Alexander GR, Czernichow P, Collin D, Salihu HM, Kirby RS, Lévy-Marchal C. Significant paternal contribution to the risk of small for gestational age. *BJOG*. 2005;112(2):153-9.

-
110. Conley D, Bennett NG. Birth weight and income: interactions across generations. *J Health Soc Behav.* 2001;42(4):450-65.
 111. Carr-Hill R, Campbell DM, Hall MH, Meredith A. Is birth weight determined genetically? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;295(6600):687-89.
 112. Price KC, Coe CL. Maternal constraint on fetal growth patterns in the rhesus monkey (*Macacamulatta*): the intergenerational link between mothers and daughters. *Hum Reprod.* 2000;15(2):452-7.
 113. Little RE. Mother's and father's birthweight as predictors of infant birthweight. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1987;1(1):19-31.
 114. Monteiro CA, Benicio MHD'A, Ortiz LP. Tendência secular do peso ao nascer na cidade de São Paulo (1976-1998). *Rev Saúde Pública.* 2000;34(6 Supl):26-40.
 115. Farina A, Dini B, Mattioli M, Rosa S, Rizzo N. Offspring birth weight in second-generation 'small for gestational age' infants. *Prenatal Diagn.* 2010;30(6):551-4.
 116. Alberman E, Emanuel I, Filakti H, Evans SJ. The contrasting effects of parental birthweight and gestational age on the birthweight of offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1992;6(2):134-44.
 117. Kirchengast S, Hartmann B. Impact of maternal age and maternal somatic characteristics on newborn size. *Am J Hum Biol.* 2003;15(2):220-28.
 118. Erickson AC, Arbour LT. Heavy smoking during pregnancy as a marker for other risk factors of adverse birth outcomes: a population-based study in British Columbia, Canada. *BMC Public Health.* 2012;12:102.

-
119. Hayes DK, Feigal DW, Smith RA, Fuddy LJ. Maternal asthma, diabetes, and high blood pressure are associated with low birth weight and increased hospital birth and delivery charges; Hawai'i hospital discharge data 2003-2008. *Hawaii J Med Public Health*. 2014;73(2):49-57.
120. Bakacak M, Avci F, Ercan O, Köstü B, Serin S, Kiran G, Bostanci MS, Bakacak Z. The effect of maternal hemoglobin concentration on fetal birth weight according to trimesters. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014; 11:1-5.
121. Ounsted M, Scott A, Moar VA. Constrained and unconstrained fetal growth: associations with some biological and pathological factors. *Ann Hum Biol*. 1988;15(2):119-29.
122. Ong KK, Preece M, Emmett PM, Ahmed ML, Dunger DB. Size at birth and early childhood growth in relation to maternal smoking, parity and infant breast-feeding: longitudinal birth cohort study and analysis. *Pediatr Res*. 2002;52(6):863-7.
123. Da Fonseca MRCC, Laurenti R, Marin CR, Traldi MC. Gestational weight gain and birth weight of the newborn: a cross-sectional study in Jundiaí, São Paulo, Brazil. *Cien Saude Colet*. 2014;19(5):1401-7.
124. Nucci LB, Schmidt MI, Duncan BB, Fuchs SC, Fleck ET, Britto MMS. Nutritional status of pregnant women: prevalence and associated pregnancy outcomes. *Rev Saude Publica*. 2001;35(6):502-7.
125. Victora CG, Aquino EML, Leal MC, Monteiro CA, Barros FC, Szwarcwald CL. Maternal and child health in Brazil: progress and challenges. *Lancet*. 2011;377:1863-76.

-
126. Barber EL, Lundsberg LS, Belanger K, Pettker CM, Funai EF, Illuzzi JL. Indications contributing to the increasing cesarean delivery rate. *Obstet Gynecol.* 2011;118(1):29-38.
127. Moraes AB, Zanini RR, Riboldi J, Giugliani ER. Risk factors for low birth weight in Rio Grande do Sul State, Brazil: classical and multilevel analysis. *Cad Saude Publica.* 2012;28(12):2293-305.
128. Ananth CV, Wen SW. Trends in fetal growth among singleton gestations in the United States and Canada, 1985 through 1998. *Semin Perinatol.* 2002;26:260-67.
129. Bergmann RL, Richter R, Bergmann KE, Plagemann A, Brauer M, Dudenhausen JW. Secular trends in neonatal macrosomia in Berlin: influences of potential determinants. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2003;17(3):244-9.
130. Hadfield RM, Lain SJ, Simpson JM, Ford JB, Raynes-Greenow CH, Morris JM, Roberts CL. Are babies getting bigger? An analysis of birthweight trends in New South Wales, 1990-2005. *Med J Aust.* 2009;190(6):312-5.
131. Bao C, Zhou Y, Jiang L, Sun C, Wang F, Xia W, Han F, Zhao Y, Wu L. Reasons for the increasing incidence of macrosomia in Harbin, China. *BJOG.* 2011;118(1):93-8.
132. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumferences as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics.* 1966;37(3):403-8.
133. Kramer MS, Seguin L, Lydon J, Goulet L. Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly? *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2000;14(3):194-210.

-
134. Gluckman PD, Cutfield W, Hofman P, Hanson MA. The fetal, neonatal, and infant environments—the long-term consequences for disease risk. *Early Hum Dev.* 2005;81(1):51-9.
135. Jasienska G, Thune I, Ellison PT. Fatness at birth predicts adult susceptibility to ovarian suppression: an empirical test of the predictive adaptive response hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(34):12759-62.
136. Gopalan C. LBWs: Significance and implications. In: Sachdev HPS, Choudhury P, editors. *Nutrition in children: developing country concerns*. New Delhi: Imprint; 1994. p.1-33.
137. Lesiński J. Relationship between length of gestation, birth weight and certain other factors: a statistical study. *Bull World Health Organ.* 1962;26(2):183-91.
138. Passey ME, Sanson-Fisher RW, D'Este CA, Stirling JM. Tobacco, alcohol and cannabis use during pregnancy: clustering of risks. *Drug Alcohol Depend.* 2014;134:44-50.
139. Hayatbakhsh MR, Flenady VJ, Gibbons KS, Kingsbury AM, Hurron E, Mamun AA, Najman JM. Birth outcomes associated with cannabis use before and during pregnancy. *Pediatr Res.* 2012;71(2):215-9.
140. Kaminski M, Goujard J, Rumeau-Rouquette C. Prediction of low birthweight and prematurity by a multiple regression analysis with maternal characteristics known since the beginning of the pregnancy. *Int J Epidemiol.* 1973 Summer;2(2):195-204.
141. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, Wells HB, Sands RE, Coles EC, Johns KA. Factors associated with term low birthweight in Cardiff, Wales. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1997;11(3):287-97.

-
142. Hosain GM, Chatterjee N, Begum A, Saha SC. Factors associated with low birthweight in rural Bangladesh. *J Trop Pediatr*. 2006;52(2):87-91.
143. Chan BCP, Lao TTH. The impact of maternal height on intrapartum operative delivery: a reappraisal. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35(2):307-14.
144. Mumbare SS, Maindarkar G, Darade R, Yenge S, Tolani MK, Patole K. Maternal risk factors associated with term low birth weight neonates: a matched-pair case control study. *Indian Pediatr*. 2012;49(1):25-28.
145. Britto RPA, Florêncio TMT, Silva AAB, Sesso R, Cavalcante JC, Sawaya AL. Influence of maternal height and weight on low birth weight: a cross-sectional study in poor communities of northeastern Brazil. *PLoS One*. 2013;8(11):e80159.
146. Han Z, Lutsiv O, Mulla S, McDonald SD. Maternal height and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012;34(8):721-46.
147. Tavares M, Rodrigues T, Cardoso F, Barros H, Leite LP. Independent effect of maternal birth weight on infant birth weight. *J Perinat Med*. 1996;24(4):391-6.
148. Yu Z, Han S, Zhu J, Sun X, Ji C, Guo X. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(4):e61627.
149. Hernandez-Valero MA, Wilkinson AV, Forman MR, Etzel CJ, Cao Y, Bárcenas CH, Strom SS, Spitz MR, Bondy ML. Maternal BMI and country of birth as indicators of childhood obesity in children of Mexican origin. *Obesity*(Silver Spring). 2007;15(10):2512-9.

-
150. Witter FR, Luke B. The effect of maternal height on birth weight and birth length. *Early Hum Dev.* 1991;25(3):181-86.
151. Lao TT, Ho LF. Relationship between preterm delivery and maternal height in teenage pregnancies. *Hum Reprod.* 2000;15(2):463-8.
152. Seidman DS, Ever-Hadani P, Stevenson DK, Slater PE, Harlap S, Gale R. Birth order and birth weight reexamined. *Obstet Gynecol.* 1988;72(2):158-62.
153. Wong SS. Birth order and birth weight of Saudi newborns. *J R Soc Health.* 1990;110(3):96-7.
154. Kozuki N, Lee AC, Silveira MF, Sania A, Vogel JP, Adair L, Barros F, Caulfield LE, Christian P, Fawzi W, Humphrey J, Huybregts L, Mongkolchat A, Ntozini R, Osrin D, Roberfroid D, Tielsch J, Vaidya A, Black RE, Katz J; Child Health Epidemiology Reference Group Small-for-Gestational-Age-Preterm Birth Working Group. The associations of parity and maternal age with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis. *BMC Public Health.* 2013;13(Suppl 3):S2.
155. Cetin C, Berti C, Calabrese S. Role of micronutrients in the periconceptional period. *Hum Reprod Update.* 2010;16(1):80-95.
156. Imdad A, Bhutta ZA. Routine iron/folate supplementation during pregnancy: effect on maternal anemia and birth outcomes. *Paediatr Perinatal Epidemiol.* 2012;26(Suppl. 1):168-77.

-
157. Martorell R, Melgar P, Maluccio JA, Stein AD, Rivera JA. The development and legacy of the INCAP Oriente studies 1969–2009: the nutrition intervention improved adult human capital and economic productivity. *J Nutr.* 2010;140(2):411-4.
 158. Stein AD, Wang M, Ramirez-Zea M, Flores R, Grajeda R, Melgar P, Ramakrishnan U, Martorell R. Exposure to a nutrition supplementation intervention in early childhood and risk factors for cardiovascular disease in adulthood: evidence from Guatemala. *Am J Epidemiol.* 2006;164(12):1160-70.
 159. Strutz KL, Richardson LJ, Hussey JM. Preconception health trajectories and birth weight in a national prospective cohort. *J Adolesc Health.* 2012;51(6):629-36.
 160. Walsh JM, McAuliffe FM. Prediction and prevention of the macrosomic fetus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;162(2):125-30.

APÊNDICE

Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da
Universidade de São Paulo

São Paulo, 02 de julho de 2011.

Il^{mo}(a). S^{ra}(a).

Profa. Dra. Sandra Josefina Ferraz Ellero Grisi

Superintendência do Hospital Universitário

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** “Os efeitos intergeracionais no peso ao nascer” –
Pesquisador(a) responsável: Profa. Dra. Sandra Josefina Ferraz Ellero Grisi – **Co-**
Autor(es): Leide Irislayne Macena da Costa e Silva - **Registro CEP-HU/USP:** 1114/11 –
SISNEP CAAE: 0017.0.198.000-11.

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 01 de julho de 2011, analisou o Projeto de Pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**, bem como o seu **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios anuais (parciais ou final, em função da duração da pesquisa), de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, inciso IX.2, letra “c”.

O primeiro relatório está previsto para 01 de julho de 2012.

Atenciosamente,

Dr. Mauricio Seckler
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da USP