UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

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

GABRIELA KOGLIN

INFLUÊNCIA DE AMBIENTES INTRAUTERINOS ADVERSOS NO CRESCIMENTO INFANTIL: INTERAÇÕES ENTRE HORMÔNIOS DO LEITE MATERNO E O ESCORE-Z DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL NO LACTENTE E NO PRÉ-ESCOLAR.

Porto Alegre

2025

GABRIELA KOGLIN

INFLUÊNCIA DE AMBIENTES INTRAUTERINOS ADVERSOS NO CRESCIMENTO INFANTIL: INTERAÇÕES ENTRE HORMÔNIOS DO LEITE MATERNO E O ESCORE-Z DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL NO LACTENTE E NO PRÉ-ESCOLAR.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de doutora em saúde da criança e do adolescente.

Orientadora: Professora Dra. Juliana Rombaldi Bernardi

Coorientador: Professor Dr. Clécio Homrich da Silva

Porto Alegre

2025

CIP - Catalogação na Publicação

Koglin, Gabriela
Influência de ambientes intrauterinos adversos no crescimento infantil: interações entre hormônios do leite materno e o escore-Z do índice de massa corporal no lactente e no pré-escolar. / Gabriela Koglin. -- 2025.
125 f.
Orientadora: Juliana Rombaldi Bernardi.

Coorientadora: Clécio Homrich da Silva.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, BR-RS, 2025.

1. Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença. 2. Desenvolvimento infantil. 3. Leite materno. 4. Índice de massa corporal. 5. Estudos longitudinais. I. Bernardi, Juliana Rombaldi, orient. II. da Silva, Clécio Homrich, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

GABRIELA KOGLIN

INFLUÊNCIA DE AMBIENTES INTRAUTERINOS ADVERSOS NO CRESCIMENTO INFANTIL: INTERAÇÕES ENTRE HORMÔNIOS DO LEITE MATERNO E O ESCORE-Z DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL NO LACTENTE E NO PRÉ-ESCOLAR.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de doutora em saúde da criança e do adolescente.

Aprovado em: 9 de dezembro de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Dra. Caroline Ayres
Instituto Brasileiro de Nutrição Materno-Infantil

Dra. Estela Beatriz Behling
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dra. Michele Drehmer
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

À minha mãe,

que sempre prezou pela minha formação acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Sou muito grata à minha orientadora, professora Juliana, e ao meu coorientador, professor Clécio, por me acolherem no meio do caminho e me proporcionarem a possibilidade de seguir o curso de doutorado, quando as circunstâncias já me faziam querer desistir. Voltar à pesquisa, tantos anos depois do mestrado, e em um tema tão diferente, foi um desafio.

À Unidade de Bioestatística da Diretoria de Pesquisa do HCPA, agradeço a disponibilidade e paciência em me auxiliar nas análises e esclarecer dúvidas.

Às bibliotecárias da FAMED, sempre dispostas a responder dúvidas de formatação e a garantir uma adequada apresentação dos trabalhos, além de facilitarem muito a organização com o gerenciador de referências.

À minha cunhada, Ana Cecília, que, com toda a experiência de docência na pós-graduação, me ajudou a organizar a escrita da tese para que o tempo disponível fosse suficiente.

Ao meu companheiro, Aureliano, que soube lidar com maestria com meus momentos de estresse e que sempre acreditou em mim, mesmo quando eu mesma duvidava de que conseguiria.

À minha mãe, Lorena, que me incentivou aos estudos desde sempre, fornecendo a base necessária para que eu chegasse até aqui.

Ao meu filho, Tobias, que veio no meio do processo de doutoramento e me ensinou a otimizar ao máximo meu tempo disponível, analisando dados e escrevendo resultados durante sonecas e madrugadas.

A Deus, por de alguma forma, sempre acalmar o coração e orientar o caminho.

RESUMO

Introdução: A nutrição é essencial durante a gestação e nos primeiros anos de vida, permitindo adequado crescimento somático e desenvolvimento infantil por meio de alimentação materna, aleitamento e alimentação complementar do lactente. Contudo, ambientes intrauterinos adversos podem influenciar esse crescimento com repercussões do nascimento até a idade pré-escolar. **Objetivos:** Investigar a influência de diferentes ambientes intrauterinos adversos no crescimento desde o nascimento até a idade pré-escolar mediante o Índice de Massa Corporal/Idade (IMC/I) e a concentração da leptina, adiponectina e insulina do leite materno (LM). **Métodos:** Trata-se de uma coorte de puérperas e seus recém-nascidos em três hospitais de uma capital no extremo sul do Brasil. Os pares mãe-criança foram distribuídos em cinco grupos conforme diferentes condições clínicas gestacionais maternas: diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), fumantes, restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e grupo controle. Foram realizadas sete avaliações, desde as primeiras 48 horas após o nascimento até a idade pré-escolar, quando foram medidos peso e comprimento das crianças e calculado o escore-Z do IMC/I. O IMC pré-gestacional materno também foi calculado. A coleta do LM para análise de leptina, adiponectina e insulina foi realizada nas primeiras 48h e aos 30 dias após o parto. Para a análise estatística foi usado um modelo por equações de estimação generalizadas (GEE) e o coeficiente de correlação de Spearman. O estudo foi aprovado pelos comitês de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do Grupo Hospitalar Conceição e as mães participantes assinaram o Termo de Consentimento. **Resultados:** Fizeram parte do estudo 342 pares mãe-criança. Entre as meninas, ao nascimento, o grupo DM teve escore-Z do IMC/I maior que o grupo fumantes e na idade pré-escolar maior que o controle, quando o grupo HAS apresentou a maior média. Aos seis meses, as meninas do grupo RCIU apresentaram aumento acentuado do IMC/I enquanto os meninos desse mesmo grupo atingiram, na idade pré-escolar, valor maior que os grupos DM e controle. Diferenças entre os sexos ocorreram nos grupos RCIU e Controle. Conforme aumentou o IMC pré-gestacional das mulheres no grupo fumantes, maior foi o aumento na concentração de leptina e adiponectina no LM. No grupo DM, a concentração de leptina no LM pós-parto correlacionou-se positivamente com o IMC/I aos 7 e 15 dias, e a de 1 mês com o IMC/I aos 6 meses; no grupo RCIU, essa associação foi negativa. A concentração de adiponectina no LM no pós-parto correlacionou-se positivamente com o IMC/I aos 7 dias no grupo controle, e a insulina de 1 mês com o IMC/I aos 6 meses no grupo fumantes. **Conclusão:** Os resultados demonstraram que o ambiente intrauterino adverso, decorrente de diferentes condições clínicas gestacionais, pode influenciar o IMC/I de lactentes e pré-escolares, com maior variação e recuperação ao longo dos primeiros anos de vida entre crianças expostas ao DM materno e à RCIU. A variação/delta de insulina e adiponectina do LM foi positivamente associada ao IMC pré-gestacional no grupo de fumantes, enquanto foram identificadas correlações pontuais entre os hormônios e o escore-Z do IMC/I das crianças.

Palavras-chave:
Desenvolvimento infantil; Efeitos tardios da exposição pré-natal; Estudos longitudinais; Índice de massa corporal; Leite materno; Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença.

ABSTRACT

Introduction: Nutrition is essential during pregnancy and throughout the first years of life, enabling adequate somatic growth and child development through maternal nutrition, breastfeeding, and complementary feeding. However, adverse intrauterine environments can influence this growth, with repercussions from birth to preschool age. **Objectives:** To investigate the influence of different adverse intrauterine environments on growth from birth to preschool age through the Body Mass Index/Age (BMI/A) and the concentrations of leptin, adiponectin, and insulin in breast milk (BM). **Methods:** This study involved a cohort of postpartum women and their newborns in three hospitals located in a capital city in the southernmost part of Brazil. The mother-infant pairs were divided into five groups based on different gestational clinical conditions: diabetes mellitus (DM), systemic arterial hypertension (SAH), smokers, intrauterine growth restriction (IUGR), and a control group. Seven assessments were conducted, from the first 48 hours after birth until preschool age, when the children's weight and length were measured and the BMI/A Z-score was calculated. Maternal pre-gestational BMI was also calculated. BM collection for leptin, adiponectin, and insulin analysis was performed in the first 48 hours and at 30 days after delivery. A generalized estimating equations (GEE) model and Spearman's correlation coefficient were used for statistical analysis. The study was approved by the ethics committees of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre and the Grupo Hospitalar Conceição, and the participating mothers signed the informed consent form. **Results:** The study included 342 mother-child pairs. Among girls, at birth, the DM group had a higher BMI/A Z-score than the smoker's group, and at preschool age, higher than the control group, when the SAH group had the highest mean. At six months, girls in the IUGR group showed a marked increase in BMI/A, while boys in this same group reached a higher value at preschool age than those in the DM and control groups. Differences between the sexes occurred in the IUGR and control groups. As pre-pregnancy BMI increased among women in the smoker's group, the greater the increase in leptin and adiponectin concentrations in the BM. In the DM group, postpartum BM leptin concentration correlated positively with BMI/A at 7 and 15 days, and at 1 month with BMI/A at 6 months; in the IUGR group, this association was negative. Postpartum BM adiponectin concentration correlated positively with BMI/A at 7 days in the control group, and at 1 month with BMI/A at 6 months in the smokers group. **Conclusion:** The results demonstrated that the adverse intrauterine environment, resulting from different gestational clinical conditions, can influence the BMI/A of infants and preschoolers, with greater weight variation and recovery throughout the first years of life among children exposed to maternal DM and IUGR. The variation/delta of insulin and adiponectin in BM was positively associated with pre-gestational BMI in the smoker's group, while specific correlations were identified between hormones and the children's BMI/A Z-score.

Keywords: Child Development; Prenatal Exposure Delayed Effects; Longitudinal studies; Body mass index; Breast milk; Developmental Origins of Health and Disease; Preschool child; Newborn.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Classificação e critérios diagnósticos da hiperglicemia na gestação.....22

Quadro 2 – Classificação das síndromes hipertensivas na gestação.....24

Quadro 3 – Características dos hormônios leptina, adiponectina e insulina.....33

Gráfico 1 – Quantidade de duplas mãe/criança participantes da pesquisa em cada período avaliado.....39

Figura 1 – Descrição das variáveis mensuradas em cada momento da pesquisa.....41

Artigo 1

Figure 1 – Pre-pregnancy body mass index (BMI) and changes in leptin, adiponectin, and insulin concentrations in human milk between birth and 30 days of life. IVAPSA cohort phases I and II – Porto Alegre (RS), Brazil…….....56

Additional Figure 1 – Directed acyclic graph (DAG) representing the theoretical relationships among the study variables……..72

Artigo 2

Figure 1. Growth analysis of infants and preschool children according to BMI-for-age z-score, across different gestational clinical conditions with adverse intrauterine environments, using generalized estimating equations (GEE). IVAPSA Cohort, Phases I and II – Porto Alegre (RS), Brazil…….....88

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of mothers, newborns, and preschool children, according to groups defined by different gestational clinical conditions associated with adverse intrauterine environments — IVAPSA Cohort, Phases I and II (2011–2019), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.....54

Table 2 – Mean concentrations of leptin, adiponectin, and insulin in human milk according to groups with different gestational clinical conditions associated with adverse intrauterine environments, assessed at birth and at 30 days of life, with effects estimated by GEE. IVAPSA Cohort Phases I and II – Porto Alegre (RS), Brazil.....55

Supplementary Table 1 - Spearman correlation (ρ) between leptin in human milk and BMI-for-age Z-score in newborns and preschool children, stratified by gestational clinical conditions associated with adverse intrauterine environments - IVAPSA cohort, phases I and II (2011-2019) - Porto Alegre (RS) / Brazil…….....73

Supplementary Table 1 - Spearman correlation (ρ) between adiponectin in human milk and BMI-for-age Z-score in newborns and preschool children, stratified by gestational clinical conditions associated with adverse intrauterine environments - IVAPSA cohort, phases I and II (2011-2019) - Porto Alegre (RS) / Brazil…….....74

Supplementary Table 1 - Spearman correlation (ρ) between insulin in human milk and BMI-for-age Z-score in newborns and preschool children, stratified by gestational clinical conditions associated with adverse intrauterine environments - IVAPSA cohort, phases I and II (2011-2019) - Porto Alegre (RS) / Brazil…….....75

Artigo 2

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of mothers, newborns, and preschool children, distributed according to groups with different gestational clinical conditions and adverse intrauterine environments – IVAPSA Cohort Phases I and II (2011–2019), Porto Alegre (RS), Brazil.....84

Table 2 – Child growth according to BMI-for-age z-scores, by sex and groups of different gestational clinical conditions with adverse intrauterine environments. Estimated effects by GEE – IVAPSA Cohort Phases I and II (2011–2019) – Porto Alegre (RS), Brazil….....87

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPK	Proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina
BPN	Baixo peso ao nascer
CA	Circunferência abdominal
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CPC	Centro de Pesquisa Clínica
DAG	Directed acyclic graph
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes melittus
DMG	Diabetes melittus gestacional
DOHAD	Developmental Origins of Health and Disease, Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença
DXA	Densitometria por Absorciometria de Raios-X de Dupla Energia
EAP	Edema agudo de pulmão
EP	Erro padrão
GEE	Equações de estimação generalizadas
GHC	Grupo Hospitalar Conceição
GLUT4	Glucose transporter 4, transportador de glicose 4
HA	Hipertensão arterial
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HB1AC	Hemoglobina glicada
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HDL	High-density lipoprotein, lipoproteína de alta densidade
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
IMC/I	Índice de massa corporal para a idade
IRS-1	Insulin receptor substrate 1, substrato 1 do receptor de insulina
IVAPSA	Impacto das Variações do Ambiente Perinatal sobre a Saúde do Recém-nascido nos Primeiros Seis Meses de Vida
JAK/STAT	*Janus quinases*/transdutores de sinal e ativadores de transcrição
LM	Leite materno
LSD	*Least Significant Difference*

OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds ratio
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólca
PE	Pré-eclâmpsia
PFE	Peso fetal estimado
PIG	Pequeno para a idade gestacional
RCIU	Restrição de crescimento intrauterino
RPM	Rotações por minuto
rs	Correlação de Spearman
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TOTG	Teste de tolerância oral à glicose

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 15
2 REVISÃO DA LITERATURA 18
2.1 ORIGENS DESENVOLVIMENTISTAS DA SAÚDE E DA DOENÇA (DOHAD) ... 18
2.2 CRESCIMENTO INFANTIL 20
2.3 CONDIÇÕES CLÍNICAS GESTACIONAIS E AMBIENTES INTRAUTERINOS ADVERSOS 21
2.4 HORMÔNIOS DO LEITE MATERNO (LM) 28
3 JUSTIFICATIVA 34
4 HIPÓTESES 35
5 OBJETIVOS 36
5.1 OBJETIVO GERAL 36
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 36
6 MÉTODOS 37
6.1 DESENHO DO ESTUDO 37
6.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA 37
6.2.1 Cálculo do tamanho da amostra 39
6.2.2 Critérios de inclusão 40
6.2.3 Critérios de exclusão 40
6.3 INSTRUMENTOS 40
6.4 COLETA DE DADOS 41
6.4.1 Dados antropométricos 41
6.4.2 Leite materno (LM) 42
6.5 VARIÁVEIS EM ESTUDO 43
6.5.1 Desfecho 43
6.5.2 Exposição (Fator em estudo) 43
6.5.3 Covariáveis 43
6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA 44
6.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS 44
6.7.1 Riscos e Benefícios 45
7 RESULTADOS 46
7.1 ARTIGO 1 46
7.2 ARTIGO 2 47

8 CONCLUSÕES.....98
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....98
REFERÊNCIAS 99
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) 98
APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO GERAL PÓS-PARTO.....98
APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO SEGUIMENTO (TCLE).....99

1 INTRODUÇÃO

A teoria DOHaD - *Developmental Origins of Health and Disease* (Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença) propõe que exposições a desafios específicos durante períodos críticos no início da vida podem alterar a trajetória do desenvolvimento e promover efeitos duradouros sobre o fenótipo do indivíduo (INTERNATIONAL SOCIETY FOR DEVELOPMENTAL ORIGINS OF HEALTH AND DISEASE, 2022; SILVEIRA et al., 2007). Há evidências de que o padrão de crescimento infantil nos primeiros anos de vida é fortemente influenciado pelo crescimento fetal, contribuindo para possíveis desfechos metabólicos desfavoráveis durante o ciclo vital do ser humano (IKENOUE et al., 2024; SILVEIRA et al., 2007).

Doenças multifatoriais, como o diabetes mellitus (DM) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS), resultam de interações complexas entre fatores genéticos e ambientais que atuam desde a vida intrauterina e moldam o fenótipo do indivíduo na vida adulta (CASIRATI et al., 2022; DELISLE H., 2002). Nessa fase inicial, lactentes com restrição de crescimento intrauterino (RCIU) frequentemente recebem intervenções para promover ganho de peso, o qual, quando acelerado, pode aumentar o risco de obesidade na pré-adolescência e de doenças cardiovasculares na vida adulta (BARKER, 1995; SILVEIRA et al., 2007). Além disso, recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG) apresentam maior prevalência de HAS e intolerância à glicose após os 40 anos de vida (UMEMOTO et al., 2022).

De forma semelhante, a exposição ao tabagismo materno, associada ao menor peso ao nascer, eleva o risco de sobrepeso/obesidade na adolescência, possivelmente por hipóxia induzida pelo monóxido de carbono, redução do fluxo sanguíneo placentário pela nicotina, toxicidade placentária e efeitos de compostos da fumaça sobre o crescimento fetal. Há também indícios de maior risco de resistência à insulina, DM tipo 2 e HAS, embora de forma menos consistente quando comparado ao risco de sobrepeso/obesidade (ROGERS, 2019).

Assim como a nutrição placentária é essencial durante a gestação, o leite materno (LM) exerce um papel fundamental após o nascimento, contribuindo não apenas para a nutrição do recém-nascido, mas também para sua proteção imunológica e metabólica ao longo da vida (DUALE; SINGH; AL KHODOR, 2022). Essa proteção ocorre pela presença de vitaminas,

minerais, compostos bioativos, fatores imunológicos, hormônios e outros componentes (BALLARD; MORROW, 2013; BOQUIEN, 2018).

Entre esses hormônios, destacam-se a leptina, a adiponectina e a insulina, que, conforme suas concentrações, desempenham funções importantes na regulação da ingestão alimentar, do gasto energético e do controle glicêmico (FRALICK; ZINMAN, 2021; KHORAMIPOUR et al., 2021).

Nesse sentido, o LM atua como um sinalizador metabólico entre mãe e filho, influenciando o apetite, o crescimento e o risco de doenças a longo prazo no indivíduo (ANDREAS et al., 2016). A presença desses hormônios reguladores do apetite pode contribuir para sua ação protetora contra a obesidade infantil (BADILLO-SUÁREZ; RODRÍGUEZ-CRUZ; NIEVES-MORALES, 2017).

Por exemplo, a leptina, identificada no LM em 1997 (CASABIELL et al., 1997), quando em concentrações mais elevadas, demonstrou associação com a redução do apetite no lactente (ANDREAS et al., 2016; KUGANANTHAN et al., 2017). De outra parte, uma revisão sistemática conduzida por Andreas *et al.* (2014) apontou que a maioria dos estudos avaliados encontrou correlação positiva entre o índice de massa corporal (IMC) materno e a concentração de leptina no LM. Em relação à adiponectina, apenas um estudo apresentou essa correlação (MARTIN et al., 2006). Quanto à insulina, de quatro estudos avaliados, dois encontraram relação positiva significativa com o IMC materno (AHUJA et al., 2011; LEY et al., 2012).

Uma vez que esses hormônios presentes no LM podem influenciar o crescimento e o metabolismo da criança, torna-se importante investigar sua influência na composição corporal infantil. A antropometria, pelo fácil acesso e aplicação e pelo baixo risco, ainda é a técnica mais utilizada (SIGULEM; DEVINCENZI; LESSA, 2000).

Por fim, uma revisão sistemática recente (BROCKWAY et al., 2024) apontou que os estudos sobre os componentes do LM apresentam elevada heterogeneidade metodológica, o que dificulta a comparação entre os resultados. Ainda assim, o potencial desses componentes como mediadores da programação metabólica precoce reforça a importância de investigações padronizadas e longitudinalmente conduzidas.

Diante desse contexto, o presente trabalho tem como objetivo geral avaliar a influência dos ambientes intrauterinos adversos, conforme as diferentes condições clínicas gestacionais,

sobre o crescimento infantil desde o nascimento até a idade pré-escolar, mediante o escore-Z do IMC e a composição do leite de suas mães.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ORIGENS DESENVOLVIMENTISTAS DA SAÚDE E DA DOENÇA (DOHAD)

A hipótese da origem fetal das doenças propõe que um desafio específico durante um período de tempo crítico do desenvolvimento pode alterar sua trajetória, promovendo efeitos persistentes no fenótipo (DELISLE H., 2002; LUCAS, 1998). Atualmente, esta hipótese é referida como DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease, em português Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença), após evidências demonstrarem que o período fetal não é o único estágio no qual adversidades ambientais podem gerar efeitos duradouros (INTERNATIONAL SOCIETY FOR DEVELOPMENTAL ORIGINS OF HEALTH AND DISEASE, 2022).

Essa teoria também é conhecida como hipótese de Barker, em referência a David James Barker, epidemiologista inglês que inicialmente identificou associações inversas entre o peso ao nascer e as taxas de mortalidade e morbidade por doença cardíaca coronariana, com base em estudos retrospectivos (BARKER, 1995). Barker investigou a relação entre eventos precoces, como peso e estatura ao nascer, ganho de peso e alimentação na infância, e padrões de doenças em grandes coortes de adultos nascidos nas décadas de 1920 e 1930 em Hertfordshire, Preston e Sheffield, na Inglaterra (DELISLE H., 2002).

A literatura identifica dois conceitos relacionados a essa hipótese: o genótipo e o fenótipo poupador. A hipótese do genótipo poupador foi proposta por James V. Neel na década de 1960. Neel sugeriu que mutações que aumentam a produção de antagonistas da insulina poderiam ter sido adaptativas em contextos de escassez alimentar, como na era dos caçadores-coletores, levando à seleção natural desses indivíduos e à transmissão do traço para as gerações seguintes. No entanto, esses mesmos genes se tornariam desvantajosos em um ambiente de abundância alimentar, contribuindo para as altas taxas de obesidade e DM tipo 2 observadas atualmente (NEEL, 1962).

Já na década de 1990, Barker e colaboradores desenvolveram a hipótese do fenótipo poupador, que propõe que, diante de um ambiente intrauterino adverso, o feto adapta seu metabolismo para otimizar o uso dos nutrientes recebidos via placenta (BARKER, 1995; HALES; BARKER, 1992). Em termos evolutivos, essa plasticidade é vantajosa durante o desenvolvimento, especialmente na vida uterina, pois permite a produção de fenótipos mais

adaptados ao ambiente (BARKER, 2007). Contudo, tais adaptações tornam-se prejudiciais em contextos de abundância nutricional, aumentando o risco de obesidade, DM tipo 2, HAS e síndrome metabólica na vida adulta (DELISLE H., 2002; HALES; BARKER, 1992).

Essa hipótese também reforça a ideia de que o estilo de vida se soma aos efeitos advindos da vida intrauterina, desafiando explicações baseadas exclusivamente em fatores genéticos. Por exemplo, observou-se maior prevalência de intolerância à glicose e DM em indivíduos com baixo peso ao nascimento (BPN) e maior IMC na vida adulta (HALES et al., 1991). O crescimento ponderal acelerado pós-natal (*catch-up growth*) pode intensificar os riscos programados para estas condições citadas (ERIKSSON et al., 2006; JORGE CABANA et al., 2020), contribuindo para o aumento das doenças cardiovasculares em populações que passaram da desnutrição crônica para a disponibilidade alimentar elevada, fenômeno conhecido como transição nutricional, bem descrito por Popkin (1998).

A hipótese do fenótipo poupador de Barker é frequentemente apresentada como uma alternativa à hipótese do genótipo poupador de Neel. A principal diferença entre elas reside na origem da predisposição: enquanto o segundo atribui obesidade e DM a fatores genéticos (NEEL, 1962), o primeiro os associa à programação fetal resultante de condições ambientais adversas precoces (BARKER, 2007). No entanto, a resistência à insulina pode ser o ponto de convergência entre ambas, por ser fortemente associada à obesidade (DELISLE H., 2002).

Evidências recentes sobre a interação gene-ambiente indicam que os efeitos puramente genéticos, independentes do meio, carecem de base biológica concreta (EL KOUCHE; MEYRE, 2025; HENDERSON, 2025). O conhecimento atual considera a programação intrauterina como um terceiro fator no risco para doenças cardiovasculares (DCV) e seus marcadores, atuando em conjunto com a predisposição genética e o estilo de vida. A associação entre crescimento fetal abaixo do ideal e o aumento do risco de DCV, HAS, resistência à insulina e DM tipo 2 já foi demonstrada em diversas populações e faixas etárias (CALCATERRA et al., 2023; DAVIS et al., 2012; FERNANDEZ et al., 2022; HALES; BARKER, 1992). Um exemplo emblemático vem da ilha de Nauru, no Pacífico, onde a incidência de DM caiu drasticamente entre 1982 e 1987, mudança rápida para ser explicada por fatores genéticos, fortalecendo a hipótese do fenótipo poupador (DELISLE H., 2002; DOWSE et al., 1991).

A hipótese de Barker e as DOHaD representam uma mudança de paradigma na compreensão da saúde e da doença, ao demonstrar que os determinantes da saúde ao longo da

vida têm origem ainda na vida fetal e na primeira infância. Nesse contexto, a nutrição assume papel central no processo de programação do desenvolvimento (DELISLE H., 2002; SILVEIRA et al., 2007).

2.2 CRESCIMENTO INFANTIL

O peso ao nascer é um indicador amplamente usado em pesquisa para relacionar condições do período perinatal com desfechos de saúde na infância e na vida adulta (BARKER, 2004; BARKER et al., 1989; DE MEDEIROS et al., 2017). Ele costuma refletir o desenvolvimento intrauterino (CATALANO; SHANKAR, 2017; VICTORA et al., 2015; VISENTIN et al., 2014) e, nas pesquisas baseadas na hipótese DOHaD é comum também avaliar a velocidade de ganho de peso pós-natal, uma vez que, desde os primeiros estudos nessa área, observa-se que maiores velocidades de crescimento estão associadas a desfechos adversos importantes ao longo da vida (JOUNG; LEE; KIM, 2020; WHITE et al., 2022). Um ganho de peso rápido (*catch-up growth*) costuma ser definido como uma mudança no desvio-padrão do peso ajustado para a idade maior ou igual a +0,67 entre o nascimento e os 2 anos de idade (ONG, Ken et al., 2000).

Outro indicador que as pesquisas utilizam para avaliar o crescimento infantil é o IMC. O SISVAN apresenta pontos de corte para todas as idades e, até os 19 anos de idade, o IMC pode ser classificado de acordo com percentis ou escores-Z (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA, 2011), usando-se as curvas de crescimento da OMS, no caso de crianças nascidas a termo (WHO MULTICENTRE GROWTH REFERENCE STUDY GROUP, 2006).

Uma revisão sistemática com metanálise (DOÑATE CARRAMIÑANA et al., 2024) não encontrou evidências fortes de que o rápido crescimento até os dois anos de idade seja um fator de risco para adiposidade até os 18 anos. Por outro lado, o rápido crescimento foi associado a maiores índices de massa corporal e maior risco de excesso de peso antes dos 18 anos (DOÑATE CARRAMIÑANA et al., 2024; MORENO VILLARES, 2016). Um pico de crescimento mais elevado, que geralmente ocorre no primeiro mês após o nascimento, foi associado a um risco aumentado de sobrepeso e obesidade aos 4 anos de idade (MOOK-KANAMORI et al., 2011). De acordo com Doñate Carramiñana *et al.* (2024), a maioria dos estudos demonstra que o *catch-up* ocorre dentro dos dois primeiros anos de vida e os primeiros três meses parecem ser os mais críticos para efeito de programação a longo prazo.

Além dos dois primeiros anos de vida estarem relacionados ao *catch-up*, esse período, juntamente com a gestação, é conhecido como os primeiros mil dias, que têm sido recorrentemente citados na literatura científica como cruciais para o desenvolvimento posterior do indivíduo (AGOSTI et al., 2017; CALCATERRA et al., 2023). Nesse período, fatores ambientais podem afetar permanentemente o desenvolvimento biológico e metabólico individual e levar a alterações fisiopatológicas adaptativas mais tarde na infância e/ou na idade adulta, como as doenças crônicas não transmissíveis (AGOSTI et al., 2017). Mais recentemente tem-se aventado a necessidade de estender esse período até os cinco anos de idade, chegando aos 2200 dias, também conhecidos como os próximos 1000 dias. Essa necessidade é devida aos estudos apontarem como um período crítico para o bem-estar físico, cognitivo, social e emocional da criança, impactando diretamente a saúde a longo prazo (DRAPER et al., 2024; NOGUEIRA-DE-ALMEIDA et al., 2022; NORES et al., 2024).

2.3 CONDIÇÕES CLÍNICAS GESTACIONAIS E AMBIENTES INTRAUTERINOS ADVERSOS

2.3.1 Diabetes Melittus – DM

O DM é uma doença grave e crônica que ocorre quando o corpo não consegue produzir insulina suficiente ou não consegue utilizar eficazmente a insulina que produz, levando a níveis elevados de glicose sanguínea, a hiperglicemia (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2025). Como consequência, a hiperglicemia materna tem sido relacionada com piores desfechos nos descendentes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2024). A classificação mais recente sobre os critérios diagnósticos da hiperglicemia na gestação está apresentada no Quadro 1.

O DM durante a gravidez é um problema significativo de saúde pública, com implicações materna e fetal e despesas econômicas consideráveis em termos de complicações como trabalho de parto prematuro e cuidados intensivos neonatais (ALBAIRMANI et al., 2025), uma vez que leva à hiperinsulinemia no feto, o que por sua vez aumenta o risco de macrossomia, hipoglicemia neonatal e hiperbilirrubinemia (MISTRY et al., 2021; MOON; JANG, 2022; YE et al., 2022). Cerca de 15-45% dos lactentes nascidos de mães diabéticas podem ter macrossomia, uma taxa três vezes superior quando comparada com mães normoglicêmicas. A macrossomia é normalmente definida como peso ao nascer acima do

percentil 90 para a idade gestacional ou >4.000 g (KAMANA; SUMISTI; ZHANG, 2015). A exposição pré-natal à hiperglicemia materna foi independentemente associada à adiposidade infantil, mesmo quando ajustada para IMC materno (LOWE et al., 2019; REZENDE, 2014).

Quadro 1 - Classificação e critérios diagnósticos da hiperglicemia na gestação.

Diagnóstico de DM prévio à gestação	**Sem diagnóstico de DM prévio à gestação**	
	DM diagnosticado na gestação (overt diabetes)	**DM gestacional**
DM pré-gestacional	glicemia de jejum ≥ 126mg/dl **ou** glicemia ao acaso ≥ 200mg/dl **ou** HbA1c ≥ 6,5% **ou** TOTG após a 24ª semana: glicemia 2h ≥ 200mg/dl	glicemia de jejum 92-125mg/dl **ou** TOTG após a 24ª semana: glicemia de jejum 92-125mg/dl **ou** glicemia 1h ≥ 180mg/dl **ou** glicemia 2h 153-199mg/dl

Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2024
DM: diabetes mellitus; HbA1c: hemoglobina glicada; TOTG: teste oral de tolerância à glicose

Gestantes com DM precisam ter um bom controle glicêmico não apenas para reduzir os riscos durante o período perinatal, mas também a longo prazo, já que os filhos têm maior chance de desenvolverem doenças crônicas, como obesidade e DM tipo 2, devido à produção excessiva de insulina no período fetal e padrões de crescimento anormais (ALBAIRMANI et al., 2025; BONEY et al., 2005; LOWE et al., 2019).

O DM gestacional (DMG) é a forma mais prevalente de hiperglicemia na gestação (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2024). A sua incidência tem aumentado junto com o crescimento da obesidade e do DM tipo 2, especialmente em países em desenvolvimento e de renda baixa a média (ZHU; ZHANG, 2016). A sua prevalência varia amplamente de acordo com os critérios usados e a população estudada. Uma revisão sistemática com metanálise encontrou variação de 0,0% a 50,7% no Oriente Médio e norte da África, e gestantes com idade maior ou igual a 30 anos e obesas apresentaram maiores prevalências (AL-RIFAI et al., 2021). A estimativa mundial de DMG está em torno de 15% (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2025).

O DMG está associado a um risco aumentado de hiperlipidemia na prole em idade precoce (3 a 9 anos), especificamente com níveis mais baixos de colesterol HDL e uma relação

triglicerídeos/HDL mais alta (YANG et al., 2021). Filhos de mães com DM, especialmente aquelas com histórico de DCV ou complicações diabéticas, têm taxas aumentadas de DCV de início precoce desde a infância até o início da idade adulta (<40 anos) (YU et al., 2019). Os autores dessa pesquisa concluíram que prevenir, rastrear e tratar o diabetes em mulheres em idade reprodutiva pode ser importante não apenas para melhorar a saúde delas, mas também para reduzir os riscos de DCV a longo prazo em seus filhos.

2.3.2 Hipertensão Arterial Sistêmica – HAS

O ambiente intrauterino dos distúrbios hipertensivos pode definir um contexto fetal específico, ocasionando a programação do funcionamento de órgãos e do metabolismo, com um importante impacto sobre a saúde da criança (ROBERTS et al., 2013). Embora a HAS seja um problema que afeta a população em geral, na gestação o risco de morbimortalidade materna é ainda mais preocupante, sendo as síndromes hipertensivas a segunda causa de morte materna, atrás apenas de hemorragia (KASSEBAUM et al., 2016), e são marcadores de risco tanto para a mãe quanto para o filho (BARROSO et al., 2021). O Quadro 2 resume as definições das síndromes hipertensivas.

A hipertensão crônica está associada à morbidade fetal na forma de restrição de crescimento e à morbidade materna manifestada como aumento da pressão arterial (PA) (ROBERTS et al., 2013). Bakker *et al.* (2011) não encontraram relação entre os valores de PA no segundo trimestre gestacional e características de crescimento fetal, porém, maiores valores de PA no terceiro trimestre foram relacionados a menor perímetro cefálico e menor peso ao nascimento.

Filhos de mães com pré-eclâmpsia (PE) apresentaram maior IMC e níveis pressóricos na infância e na idade adulta (DAVIS et al., 2012). Um estudo espanhol observou um risco aumentado de cesárea em pacientes com PE (OR 2,04, IC 95%: 1,43-2,88), um maior risco de parto prematuro associado à hipertensão crônica materna (OR 3,09, IC 95%: 1,91-4,83) e à PE (OR 5,07, IC 95%: 3,28-7,65) (PEREJÓN et al., 2024). Os autores também encontraram maior risco de baixo peso ao nascer quando a mãe tinha hipertensão crônica (OR 3,2, IC 95%: 2,04-4,88), PE (OR 5,07, IC 95%: 3,34-7,52) e hipertensão gestacional (OR 2,72, IC 95%: 1,49-4,68) e recém-nascidos de pacientes com PE apresentaram maior risco de um escore de Apgar menor que sete no primeiro minuto (OR 2,95, IC 95%: 1,45-5,38).

Quadro 2 - Classificação das síndromes hipertensivas na gestação.

Hipertensão crônica	HA diagnosticada ou presente antes da gestação ou antes das 20 semanas de gestação; ou HA diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez e que não normaliza no período pós-parto.
Hipertensão crônica com pré-eclâmpsia sobreposta	Pré-eclâmpsia em mulher com história de HA antes da gravidez ou antes de 20 semanas de gestação.
Hipertensão gestacional	PAS ≥140 mmHg ou PAD ≥90 mmHg, ou ambas, em mulher com PA previamente normal, após 20 semanas de gestação, medida em duas ocasiões com, pelo menos, 4 horas de intervalo, sem proteinúria ou sinais de gravidade, e que retorna ao normal no período pós-parto.
Pré-eclâmpsia (com ou sem sinais de gravidade)	PAS ≥140 mmHg ou PAD ≥90 mmHg, ou ambos, em geral após 20 semanas de gestação e frequentemente com proteinúria. Na ausência de proteinúria, pode-se considerar o diagnóstico quando houver sinais de gravidade: trombocitopenia (< 100.000 $x10^9$/l), creatinina > 1,1 mg/dl ou 2x creatinina basal, elevação de 2x das transaminases hepáticas, EAP, dor abdominal, sintomas visuais ou cefaleia, convulsões, sem outros diagnósticos alternativos.
Eclâmpsia	Convulsões tônico-clônicas na ausência de outras condições causais.
Síndrome HELLP	Hemólise, elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia.

Fonte: Barroso *et al.*,2021.
PA: pressão arterial, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, HA: hipertensão arterial, EAP: edema agudo de pulmão

O impacto das doenças hipertensivas na composição corporal das crianças apresentou resultados conflitantes entre os trabalhos revisados por Pinheiro *et al.* (2016), assim como na saúde cardiovascular, imunológica e neurológica da prole. Por outro lado, os estudos que examinaram biomarcadores sanguíneos não mostraram evidências de que a PE ou a hipertensão gestacional pudessem estar associadas a alterações desses resultados metabólicos. As associações mais proeminentes e confiáveis foram verificadas entre hipertensão gestacional e maior PA da prole e entre PE e pior funcionamento cognitivo da prole (PINHEIRO et al., 2016).

2.3.3 Fumo materno

A prevalência do tabagismo materno durante a gravidez varia amplamente por país. Na Europa, as taxas variam entre 5% em países como a Suécia, a Áustria e a Suíça, até níveis máximos de 40% na Grécia. As taxas são geralmente mais baixas na Ásia, África e Oriente Médio (MCEVOY; SPINDEL, 2017). Um estudo brasileiro de abrangência nacional mostrou

que a prevalência de fumar em qualquer momento da gestação foi de 9,6% (IC 95% 9,0%-10,3%) (DOMINGUES; FIGUEIREDO; LEAL, 2019).

A nicotina, um dos componentes do cigarro, é um alcaloide natural formado nas raízes do tabaco e de outras solanáceas (THIELEN; KLUS; MÜLLER, 2008). Aproximadamente 95% da nicotina contida no fumo é absorvida desde a mucosa da boca até os alvéolos, ocorrendo maior absorção na cavidade oral (MEDEIROS et al., 2003). Os danos causados pelo uso de cigarro durante a gestação estão ligados à interferência no fornecimento intrauterino de nutrientes, toxicidade placentária, redução do fluxo sanguíneo uteroplacentário, hipóxia ou perturbação endócrina (ROGERS, 2019). Mais de 4700 substâncias químicas são geradas e liberadas na fumaça do cigarro, que é um aerossol de gotículas líquidas (chamadas de fase particulada) suspensas em uma mistura de gases e compostos semivoláteis. Entre os compostos presentes estão hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, nitrosaminas específicas do tabaco, fenol e cresóis (fenólicos) (THIELEN; KLUS; MÜLLER, 2008).

Entre os desfechos de curto prazo do fumo durante a gestação estão o nascimento pré-termo, RCIU, BPN, alterações na estrutura cerebral e menor número de alvéolos. A longo prazo há maior risco de sobrepeso e obesidade, maior PA e maior risco para doenças respiratórias (BANDERALI et al., 2015; PERKINS et al., 2023).

Em um estudo com quase 6.000 crianças, foi demonstrado que a fumaça intraútero estava independentemente associada ao diagnóstico de asma pelo médico, aumentando em 80% a chance da criança ter diagnóstico de asma, comparada às não expostas (GILLILAND; LI; PETERS, 2001). Por outro lado, a exposição pós-natal ao fumo não mostrou a mesma associação, mostrando que a exposição intraútero pode ser mais crítica do que a exposição pós-natal.

O fumo na gestação leva a modificações antropométricas nos recém-nascidos. Os filhos de gestantes fumantes apresentaram menor perímetro cefálico e peso ao nascimento ($p<0,0001$) em comparação aos recém-nascidos de gestantes que não fumavam (HOLOPAINEN et al., 2024). Em uma amostra de quase 20.000 mulheres pós-parto, os grupos de fumantes apresentaram maior incidência de BPN, PIG e recém-nascidos prematuros, especialmente quando as mães fumavam >20 cigarros/dia (KO et al., 2014).

A exposição fetal ao tabagismo pode potencialmente exercer efeitos duradouros no momento da puberdade. Um estudo finlandês de base populacional verificou que o tabagismo materno durante a gestação foi associado a um início mais precoce da puberdade em meninas

(-1,8 meses) e meninos (-1,7 meses). A cada aumento de 1 desvio-padrão no peso ao nascer, a puberdade iniciou 1,7 meses e 0,8 meses mais tarde em meninas e meninos, respectivamente. Aos nove anos de idade, cada incremento de 1 kg/m² no IMC foi associado a um início da puberdade 1,7 meses e 1,3 meses mais cedo, em meninas e meninos, respectivamente (SUUTELA et al., 2024).

Um estudo de 2015 forneceu evidência de que o tabagismo materno também está associado ao menor comprimento dos telômeros da prole, sugerindo a possibilidade de programação intrauterina precoce para o envelhecimento acelerado resultante da exposição ao tabaco (SALIHU et al., 2015). O ato de fumar durante a gestação pode até mesmo influenciar na menopausa, uma vez que ele foi associado a menor escore-Z de peso ao nascimento e menor duração da amamentação, ambos fatores associados a maiores riscos para início precoce da menopausa (PEYCHEVA et al., 2025).

Embora o tabagismo durante a gestação possa exercer efeito aparentemente protetor sobre o desenvolvimento do DM tipo 1 na prole (WEI et al., 2022), recomenda-se cautela na interpretação e divulgação dessa evidência, bem como a realização de estudos adicionais que esclareçam os mecanismos metabólicos subjacentes a essa associação. De acordo com os autores, tal relação inversa poderia, hipoteticamente, estar relacionada aos efeitos imunossupressores da nicotina, cujos efeitos persistem no período pós-natal. Ressalta-se, entretanto, que os efeitos adversos do tabagismo materno sobre diversos sistemas corporais nos filhos já são bem estudados e comprovados (BRAUN et al., 2020).

O uso de cigarros eletrônicos na gestação também vem sendo estudado e parece trazer tantos efeitos negativos quanto o uso do cigarro comum. A vaporização durante a gravidez foi associada a chances 53% maiores de resultados maternos e neonatais adversos, como menor probabilidade de amamentar e maiores probabilidades de recém-nascidos com BPN, prematuros ou PIG (DEPRATO et al., 2025).

Importante salientar que o fumo na gestação é um fator possivelmente modificável. Ainda que a gestante não consiga cessar totalmente este hábito, a redução na quantidade de cigarros diários já se mostra benéfica para a saúde, inclusive do recém-nascido (ANDERSON et al., 1984).

2.3.4 Restrição de Crescimento Intrauterino - RCIU e recém-nascidos pequenos para a Idade Gestacional – PIG

A insuficiência ou disfunção útero-placentária representa uma das causas mais frequentes de crescimento anormal em um feto normal (LEES et al., 2020). Diversas medidas são utilizadas para a avaliação do crescimento intrauterino, como a avaliação biométrica do perímetro cefálico, diâmetro biparietal, circunferência abdominal (CA) e comprimento do fêmur e/ou derivação do peso fetal estimado (PFE) calculado por diferentes fórmulas (LEES et al., 2020).

Um feto é considerado PIG quando a medida do PFE ou CA está abaixo do percentil 10 da referência utilizada, podendo também ser usados como ponto de corte os percentis 5 e 3 ou um escore-Z de –2 (LEES et al., 2020). Já a classificação de feto com RCIU atualmente baseia-se nos critérios definidos pelo consenso Delphi (GORDIJN et al., 2016): PFE ou CA abaixo do percentil 3 ou uma combinação de outras medidas fetais. É importante observar que os critérios adotados pelos estudos para a classificação da RCIU podem, eventualmente, diferir (Bernstein et al., 2000) e, assim, interferir nas comparações. Ainda que os termos PIG e RCIU venham sendo usados de forma intercambiável (SUHAG; BERGHELLA, 2013), o feto PIG difere de um feto com RCIU pois, apesar de pequeno, pode não apresentar risco aumentado de resultados perinatais adversos, enquanto um feto com RCIU pode estar acima do percentil 10 e ainda assim ter risco aumentado de resultados perinatais adversos e de longo prazo (BLIGH; FLATLEY; KUMAR, 2019).

Embora lactentes com RCIU frequentemente recebam estímulo para ganho de peso pós-natal, evidências indicam que um crescimento acelerado nesse período pode estar relacionado a maior risco de DCV na idade adulta. Além disso, se o peso seguir aumentando além do preconizado, até a pré-adolescência, o risco para o desenvolvimento de obesidade, DM tipo 2 e DCV também aumenta (JOUNG; LEE; KIM, 2020; SILVEIRA et al., 2007). Uma metanálise encontrou maior risco de desenvolver obesidade na adolescência e na vida adulta naquelas crianças que experenciaram um rápido crescimento até os dois anos de idade (ONG, Ken K.; LOOS, 2006).

Recém-nascidos PIG, provenientes de gestações a termo e de baixo risco, apresentam risco significativamente maior de natimorto, morte neonatal e morbidade neonatal grave quando comparados com recém-nascidos adequados para a idade gestacional (MADDEN; FLATLEY; KUMAR, 2018). Estes pesquisadores compararam um grupo de lactentes classificados entre o percentil 5 e o percentil 10 e um grupo abaixo do percentil 5 e ambos apresentaram risco significativamente aumentado de morbidade neonatal composta grave em

comparação com os controles (OR=1,25; IC95%: 1,15–1,37, e OR=2,20; IC95%: 2,03–2,39, respectivamente).

Estudo prospectivo realizado entre 2019 e 2020 na Grécia, com 636 crianças entre sete e dez anos de idade observou que o escore-Z do IMC/idade (IMC/I) aos nove anos foi menor nos nascidos PIG do que nos AIG (adequado para a idade gestacional) (0,26±0,89 *versus* 0,46±0,84, p<0,050) e houve uma forte associação negativa independente entre o status PIG e o IMC (β=-2,33; OR=0,70; p=0,019) (BALOMENOU et al., 2022). Umemoto e colaboradores (2022) em um estudo retrospectivo encontraram que adultos nascidos PIG tiveram tendência a maior prevalência de PA e intolerância à glicose após os 40 anos de idade, e Barker observou associação inversa do BPN com DCV (BARKER, 1995).

2.4 HORMÔNIOS DO LEITE MATERNO (LM)

O LM é considerado a melhor fonte de nutrição para os lactentes, devendo ser ofertado de forma exclusiva até os seis meses de vida (ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD., 2023). Há controvérsia sobre ser um fator protetor contra a obesidade (DOÑATE CARRAMIÑANA et al., 2024), mas a amamentação exclusiva parece reduzir a velocidade de crescimento e o risco de sobrepeso da criança (EJLERSKOV et al., 2015). Por outro lado, o uso de fórmula infantil se mostrou um fator de risco para ganho de peso rápido entre os seis e os doze meses de idade (IGUACEL et al., 2019).

Diversos componentes estão presentes no LM (BOQUIEN, 2018; MIRALLES et al., 2006; QURESHI et al., 2024; SAVINO et al., 2009). Entre eles estão os hormônios leptina, adiponectina e insulina, apresentados a seguir.

2.4.1 Leptina

A leptina, descoberta em 1994 (ZHANG, Yiying et al., 1994), é uma proteína composta por 167 aminoácidos, com estrutura semelhante à das citocinas. É produzida principalmente pelos adipócitos (KOERNER; KRATZSCH; KIESS, 2005) e atua na regulação da saciedade, do apetite e do peso corporal. Seu principal mecanismo de ação ocorre sobre os circuitos centrais do hipotálamo, suprimindo a ingestão de alimentos e estimulando o gasto energético. Atua na via de sinalização JAK/STAT, reduzindo a expressão do receptor de insulina, o que dificulta a ação dela (MITTAL et al., 2025). Dessa forma, desempenha um papel importante no

controle das reservas de gordura corporal, por meio da regulação coordenada do comportamento alimentar, do metabolismo, do sistema nervoso autônomo e do equilíbrio energético corporal (KOERNER; KRATZSCH; KIESS, 2005).

Níveis elevados de leptina são observados em gestantes com DMG, condição na qual a leptina pode estar associada ao aumento do tamanho da placenta e do feto, contribuindo para a macrossomia. Neste contexto, ela parece facilitar o transporte de nutrientes para o feto (PÉREZ-PÉREZ et al., 2020).

Em 1997, a leptina foi identificada no LM (CASABIELL et al., 1997) e, a partir de então, pesquisas vêm sendo feitas com o intuito de compreender a ação dela em recém-nascidos e crianças (BALCELLS-ESPONERA et al., 2024; BRUNETTO et al., 2023; CHAN et al., 2018; DONERAY; ORBAK; YILDIZ, 2009; GRIDNEVA et al., 2018; MIRALLES et al., 2006; NUNES et al., 2017; SAVINO et al., 2008). Receptores de leptina foram encontrados em células epiteliais gástricas e nas células absortivas do intestino delgado, indicando que a leptina presente no LM pode ser absorvida pelo lactente e atuar na regulação da alimentação a curto prazo (BARRENETXE et al., 2002). No entanto, ainda não está claro como ela e outros hormônios, como a insulina, presentes no LM, sobrevivem à digestão. O papel de vesículas extracelulares como protetoras desses hormônios tem sido estudado (DE LA TORRE GOMEZ et al., 2018).

A concentração de leptina no LM correlaciona-se positivamente com os seus níveis plasmáticos e com o IMC materno (MIRALLES et al., 2006). Por outro lado, a sua variação (delta) entre a concentração no leite maduro e no colostro mostrou correlação inversa com o delta do IMC dos recém-nascidos no mesmo período ($r=-0,529$; $p<0,05$) (DONERAY; ORBAK; YILDIZ, 2009). Pesquisadores de uma coorte dos Estados Unidos observaram que mães com sobrepeso e obesidade apresentaram, respectivamente, níveis de leptina no LM 96,5% e 315,1% mais elevados do que aquelas com peso adequado (FIELDS, David et al., 2017).

Quanto à variação da concentração de leptina ao longo da lactação, a literatura apresenta resultados divergentes. Alguns estudos relatam aumento nos níveis de leptina do colostro para o leite maduro (DONERAY; ORBAK; YILDIZ, 2009; SAVINO et al., 2008), enquanto outros apontam uma diminuição (FIELDS, David et al., 2017; ILCOL; HIZLI; OZKAN, 2006; NUNES et al., 2017).

Mais recentemente, um estudo brasileiro comparou a concentração de leptina do LM aos 30 dias de vida entre crianças nascidas PIG e não-PIG. Os resultados mostraram um menor valor no grupo PIG (p=0,006), porém, após ajuste para o IMC materno, não houve diferença entre os dois grupos (p=0,181) (BRUNETTO et al., 2023). De outra parte, uma revisão sistemática apontou que as concentrações de leptina no LM foram negativamente associadas à antropometria infantil nos primeiros dois anos de vida em relação ao peso, escore-Z do IMC e percentual de gordura (BROCKWAY et al., 2024). Porém, os autores destacaram que os resultados não são definitivos, visto que alguns estudos não mostraram associações.

2.4.2 Adiponectina

A adiponectina é um hormônio secretado pelo tecido adiposo, com envolvimento em diversos processos fisiológicos, como a regulação energética, o metabolismo lipídico, a modulação da inflamação e o aumento da sensibilidade à insulina (KHORAMIPOUR et al., 2021), além de evidências sugerirem efeito protetor sobre os neurônios (YAU et al., 2014; ZHANG, Di; WANG; LU, 2016). A adiponectina foi descoberta em 1995 e no LM em 2006 (MARTIN et al., 2006). Seus níveis plasmáticos apresentam associação negativa com condições como câncer, DCV e DM, sendo inversamente relacionados ao volume de tecido adiposo e aos níveis de leptina (SILVA; CASTRO, 2019). Ela aumenta a ativação do IRS-1 através da via da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), aumentando a atividade da insulina, ou seja, aumentando a captação de glicose sanguínea para as células (MITTAL et al., 2025).

Durante a gestação, seus níveis tendem a diminuir à medida que o IMC materno aumenta (SILVA; CASTRO, 2019). Um estudo multicêntrico que analisou diferentes citocinas do LM em quatro países relatou variações significativas na concentração de adiponectina entre os locais. As maiores concentrações foram observadas no Brasil, enquanto as menores ocorreram em Bangladesh. Os autores apontam que, à época da coleta, o Brasil apresentava a maior prevalência de excesso de peso materno entre os países avaliados (CHRISTENSEN et al., 2025), o que contraria a frequente associação inversa entre adiponectina e IMC materno.

Semelhante à leptina, a adiponectina presente no LM mostrou associação inversa com o crescimento infantil do lactente, particularmente com o escore-Z de peso (CHRISTENSEN et al., 2025; WOO et al., 2009) e de peso/comprimento (BROCKWAY et al., 2024; CHRISTENSEN et al., 2025; WOO et al., 2009). Por outro lado, também já foi demonstrado que lactentes expostos a maiores concentrações de adiponectina no LM, e não no soro,

apresentaram uma espécie de *catch-up* no segundo ano de vida, aumentando o escore-Z de peso e de peso/comprimento, após um ganho ponderal mais lento durante o primeiro ano de vida (WOO et al., 2012).

Embora esses resultados sugiram um possível papel da adiponectina no crescimento infantil, um estudo longitudinal que avaliou os níveis desse hormônio no LM coletado aos três meses de vida e acompanhou o crescimento infantil até os 17 anos concluiu que ele não tem efeito a longo prazo sobre o IMC ou sobre desfechos cardiometabólicos na infância (VAN ROSSEM et al., 2019).

2.4.3 Insulina

A insulina, um hormônio peptídico produzido pelas células beta pancreáticas, completou 100 anos de sua descoberta em 2021 (FRALICK; ZINMAN, 2021). Para exercer sua ação, ela se liga ao seu receptor, desencadeando a ativação do IRS-1, o que leva à translocação do GLUT4 para a superfície celular e facilita a entrada da glicose nas células (MITTAL et al., 2025). Antes da introdução terapêutica da insulina, os pacientes com DM eram tratados com dietas extremamente restritivas em calorias, o que, embora controlasse parcialmente os níveis glicêmicos, frequentemente resultava em cetoacidose diabética, coma e morte.

No contexto da lactação, a insulina presente no LM tem despertado interesse por seu potencial papel na prevenção de doenças metabólicas e foi identificada em 1975 (CEVRESKA et al., 1975). Estudos indicam que a administração dela por via oral favorece a maturação intestinal e reduz a permeabilidade intestinal a macromoléculas, podendo atuar na prevenção primária do DM tipo 1 (SHEHADEH et al., 2001). Além disso, a insulina do LM foi associada negativamente a indicadores antropométricos neonatais, como peso, escore-Z do IMC e do peso/estatura e massa magra (FIELDS, D. A.; DEMERATH, 2012; SILVA; CASTRO, 2019).

Durante a gestação, os níveis maternos de insulina aumentam proporcionalmente ao IMC materno (SILVA; CASTRO, 2019). Nesse sentido, o estudo de Christensen et al. (2025), que avaliou a concentração de insulina no LM em quatro países, identificou que as maiores concentrações estavam presentes nas amostras do Brasil, país que também apresentou a maior prevalência de excesso de peso materno no momento da coleta.

Embora a fórmula infantil forneça um substituto nutricional seguro para o LM, ela é deficiente em sua capacidade de substituir os bioativos do LM (BROCKWAY et al., 2024). O Quadro 3 resume as principais características dos hormônios anteriormente apresentados.

Diante das evidências apresentadas, observa-se que diferentes ambientes intrauterinos exercem impacto duradouro sobre o desenvolvimento e a saúde da prole, influenciando desde o crescimento e a composição corporal até o risco a longo prazo de doenças crônicas. Esses achados reforçam o conceito de DOHaD, no qual alterações precoces no ambiente intrauterino moldam a trajetória metabólica e fisiológica ao longo da vida. Assim, o acompanhamento e a intervenção antes e durante a gestação, bem como a promoção do aleitamento materno, assumem papel central na diminuição de riscos e na promoção de um desenvolvimento mais saudável para as próximas gerações.

Quadro 3 – Características dos hormônios leptina, adiponectina e insulina.

	Leptina	**Adiponectina**	**Insulina**
Ano da descoberta	1994 e no LM em 1997	1995 e no LM em 2006	1921 e no LM em 1975
Local de produção	Adipócitos	Adipócitos	Células β-pancreáticas
Atuação	Regulação da saciedade, apetite e peso corporal.	Regulação energética, metabolismo lipídico, modulação inflamatória, aumento da sensibilidade à insulina, protetor neuronal.	Captação de glicose sérica pelas células, regulando a glicemia.
Mecanismo de ação	Atua na via de sinalização JAK/STAT, reduzindo a expressão do receptor de insulina, dificultando a ação dela.	Aumenta a ativação do IRS-1 através da via da proteína quinase ativada por AMP, aumentando a atividade da insulina.	Desencadeia a ativação do IRS-1, levando à translocação do GLUT4 para a superfície celular, facilitando a entrada da glicose nas células.
Relação com LM	Pode ser absorvida pela mucosa gástrica do lactente e regular a alimentação a curto prazo; Correlação positiva com níveis plasmáticos de leptina e com o IMC materno; Variação da concentração do colostro para o leite maduro é incerta.	Atividade anti-inflamatória; Redução do peso e IMC do lactente; Concentração no LM é inversamente associada ao IMC materno.	Prevenção de doenças metabólicas; associada negativamente com indicadores antropométricos em neonatos; pode influenciar o desenvolvimento intestinal do lactente.

Fonte: Autora. LM: leite materno; JAK/STAT: janus quinases/transdutores de sinal e ativadores de transcrição; IRS-1: substrato 1 do receptor de insulina; AMP: adenosina monofosfato; GLUT4: proteína transportadora de glicose tipo 4; IMC: índice de massa corporal.

3 JUSTIFICATIVA

Frente ao aumento da prevalência das doenças crônicas não transmissíveis na população infantil é fundamental a sua identificação precoce para evitar agravamento do quadro na idade adulta (BONEY et al., 2005; HALILAGIC; MOSCHONIS, 2021), encontrar medidas de enfrentamento dessas condições e elaborar estratégias de sua prevenção. Além disso, a melhor compreensão do impacto de diferentes ambientes intrauterinos na composição do LM (BROCKWAY et al., 2024; CHRISTENSEN et al., 2025; FIELDS, D. A.; DEMERATH, 2012) e sua repercussão nos padrões de saúde e doença nas crianças na idade pré-escolar poderá auxiliar as condutas pré-gestacionais e de pré-natal, otimizando o cuidado e reduzindo a probabilidade de desfechos negativos a longo prazo na prole (ALBAIRMANI et al., 2025; BARROSO et al., 2021; JOUNG; LEE; KIM, 2020; PERKINS et al., 2023).

Nesse sentido, a investigação do impacto de ambientes intrauterinos adversos no crescimento e no desenvolvimento de lactentes e pré-escolares é importante para o desenvolvimento de ações e políticas públicas preventivas e de promoção na área da saúde materno-infantil desde o período pré-natal até a adolescência.

4 HIPÓTESES

Recém-nascidos de ambientes intrauterinos adversos por diferentes condições clínicas gestacionais desfavoráveis (DM, HAS, fumo materno e RCIU) possuem maior chance de apresentarem alterações de crescimento mediante o IMC/I, quando comparadas a outras crianças na mesma faixa etária, enquanto suas mães apresentarão um perfil distinto na composição de hormônios (leptina, adiponectina e insulina) no LM.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a influência de ambientes intrauterinos adversos decorrentes de diferentes condições clínicas gestacionais no crescimento de crianças mediante o escore-Z do IMC/I do nascimento até a idade pré-escolar, observando-se a composição de hormônios do LM de suas mães.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar a influência de ambientes intrauterinos adversos, decorrentes de diferentes condições clínicas gestacionais, no crescimento infantil mediante o IMC/Idade (IMC/I) de meninos e meninas nos primeiros seis meses de vida e na idade pré-escolar;
- Comparar as concentrações de leptina, adiponectina e insulina no LM de mulheres com diferentes condições clínicas gestacionais associadas a ambientes intrauterinos adversos, ao nascimento e aos 30 dias de vida do lactente, e relacioná-las ao escore-Z do IMC/I no lactente e pré-escolar.

6 MÉTODOS

6.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo: o estudo IVAPSA (Fase I): "Impacto das Variações do Ambiente Perinatal sobre a Saúde do Recém-nascido nos Primeiros Seis Meses de Vida" (BERNARDI et al., 2012) e sua sequência "Impacto das Variações do Ambiente Perinatal sobre a Saúde da Criança nos Primeiros Cinco Anos de Vida – IVAPSA (Fase II)". A coleta de dados da primeira etapa ocorreu entre setembro de 2011 e janeiro de 2016 e a segunda etapa ocorreu entre maio de 2017 e dezembro de 2019.

O recrutamento das participantes aconteceu no alojamento conjunto de três hospitais públicos de Porto Alegre/RS: Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Hospital Nossa Senhora da Conceição e Hospital Fêmina, os dois últimos pertencentes ao Grupo Hospitalar Conceição (GHC). Todos os três hospitais realizam assistência de pré-natal de baixo e alto risco pelo Sistema Único de Saúde. Informações mais detalhadas sobre as avaliações, protocolos, e o estudo IVAPSA também podem ser verificadas em publicações anteriores (BERNARDI et al., 2012; WERLANG et al., 2019).

6.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Utilizou-se uma amostra de conveniência de puérperas com parto entre 24 e 48 horas anteriores à entrevista e seus recém-nascidos vivos. Foram convidadas a participar do estudo mães entre 37 e 42 semanas de gestação. Os pares mãe-criança foram distribuídos em cinco grupos classificados conforme diferentes condições clínicas gestacionais maternas decorrentes de ambientes intrauterinos adversos ocorridas tanto no período gestacional como pré-existentes:

1ª) Diabetes Mellitus (DM): puérperas com diagnóstico de DM tipo 1, tipo 2 ou gestacional e seus filhos;
2ª) Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS): puérperas que tiveram diagnóstico de distúrbios hipertensivos como pré-eclâmpsia, eclâmpsia, pré-eclâmpsia superposta à hipertensão crônica, hipertensão arterial sistêmica crônica ou hipertensão gestacional e seus filhos;

3ª) Fumo materno (fumantes): puérperas que na primeira entrevista responderam afirmativamente à questão de fumo na gestação e seus filhos;

4ª) Restrição de crescimento intrauterino (RCIU): recém-nascidos a termo, PIG por estarem abaixo do percentil 5, segundo os parâmetros da curva de Alexander (ALEXANDER et al., 1996);

5ª) Controle: puérperas que não apresentaram as condições anteriores e seus filhos.

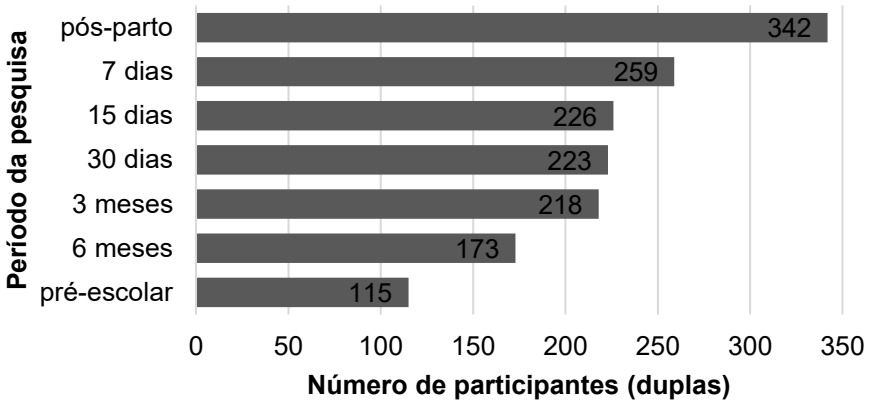
Mães e recém-nascidos com mais de uma condição clínica foram excluídos desta análise.

Foram realizados sete encontros no total: nascimento, 7 dias, 15 dias, 30 dias, 3 meses, 6 meses e idade pré-escolar. Nos encontros de um e seis meses e na idade pré-escolar, as mães foram entrevistadas no Centro de Pesquisa Clínica (CPC) do HCPA, enquanto os demais encontros aconteceram no domicílio das participantes.

Para a primeira entrevista pós-parto, os pesquisadores, inicialmente por meio dos prontuários hospitalares, verificavam as puérperas elegíveis e se dirigiam até o alojamento conjunto, onde explicavam o objetivo do estudo e aplicavam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE; Apêndice A). Após concordância e assinatura do TCLE, aplicou-se um questionário sobre as informações do pré-natal das gestantes, incluindo peso pré-gestacional, registrado na carteira da gestante, bem como informações socioeconômicas, demográficas e biológicas (Apêndice B). Cada par mãe-criança teve seu número de identificação específico, correspondendo aos questionários e às avaliações realizadas, mantendo-se, dessa forma, o anonimato dos participantes. Para a Fase II da pesquisa, os responsáveis assinaram novo TCLE (Apêndice C).

Consideraram-se perdas de seguimento as coletas não realizadas em algum período de estudo ou a falta de dados para a pesquisa, como questionários autoaplicáveis incompletos. Os principais motivos foram: a perda de contato com as mães, as mudanças de endereço familiar e o retorno da mãe ao trabalho. Entretanto, a perda de seguimento não significava a exclusão definitiva da dupla mãe-criança do estudo, pois era feita a busca para a realização da entrevista nas visitas posteriores. As recusas foram representadas pelas mães que, após o contato pessoal ou por telefone, afirmaram não ter mais interesse em participar da pesquisa. A partir dessa manifestação explícita de não participar do estudo, a dupla era excluída das entrevistas. O Gráfico 1 apresenta o número de participantes em cada etapa desta pesquisa.

Gráfico 1 – Quantidade de duplas mãe/criança participantes da pesquisa em cada período avaliado.



Fonte: Autora, 2025.

6.2.1 Cálculo do tamanho da amostra

O projeto original, IVAPSA (Fase I), contou com um tamanho amostral de 350 pares mãe-criança. O cálculo considerou a possibilidade de detecção de 0,50 desvios-padrão de diferença entre as médias de escore-Z de peso corporal aos 12 meses de idade, grau de significância de 5% e poder de teste de 80%, chegando a 60 pares mãe-criança por grupo, perfazendo um total de 300 indivíduos. Calculando-se a perda de 20% dos indivíduos ao longo do seguimento, o tamanho da amostra final constitui-se de 350 pares mãe-criança, isto é, 70 pares por grupo (BERNARDI et al., 2012).

Na segunda etapa, IVAPSA (Fase II), o cálculo amostral mínimo foi de 150 pares mãe-criança. Este cálculo baseou-se na diferença de 0,70 desvios-padrão entre as médias do escore-Z de peso corporal entre o grupo controle e os quatro grupos de exposição, considerando um poder de 80%, nível de significância de 5% e uma razão de 2 controles para 1 caso. Assim, foram estimados 150 indivíduos, sendo 50 controles e 25 indivíduos em cada um dos quatro grupos. O cálculo amostral foi realizado utilizando o software WinPepi® versão 11.44.

No total, permaneceram no estudo 173 duplas mãe-criança (50,6% da amostra inicial) ao final do IVAPSA Fase I, com seis meses de idade. O IVAPSA Fase II inscreveu a mesma coorte e incluiu uma única entrevista quando as crianças tinham entre três e seis anos de idade. Foram incluídos 115 (33,6% da amostra inicial) pares mãe-criança. Essa redução amostral

ocorreu devido a fatores incidentais, como alteração de município ou telefone de contato, o que dificultou a localização das pessoas e/ou impossibilidade de participação nos dias agendados de coleta ou porque indivíduos recusaram-se a fazer acompanhamento, entre outros fatores.

6.2.2 Critérios de inclusão

Para a Fase I, o critério de inclusão foi que as puérperas residissem no município de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, e que tivessem tido seu parto nos três hospitais anteriormente discriminados. Para a Fase II foram incluídos todos os pares que participaram da entrevista aos 6 meses de vida na Fase I.

6.2.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos os seguintes participantes do IVAPSA Fase I:

- HIV positivo: exposição intrauterina ao vírus, uso de medicamentos antirretrovirais e contraindicações à amamentação.
- Recém-nascidos gêmeos ou prematuros: nascidos com BPN, podem apresentar maior vulnerabilidade neonatal e desenvolver recuperação do crescimento durante o primeiro ano de vida.
- Recém-nascidos com malformações congênitas: mais vulneráveis a doenças e provavelmente exigirão hospitalização neonatal.
- Recém-nascidos que necessitam de hospitalização precoce: geralmente tornam-se mais vulneráveis e afetam negativamente o seu crescimento e desenvolvimento.

A definição desses critérios de exclusão baseou-se no fato de que possivelmente contribuem para mudanças no crescimento e desenvolvimento do recém-nascido e da criança nos primeiros seis meses da vida e afetam os seus desfechos de saúde a longo prazo.

6.3 INSTRUMENTOS

Durante as visitas de acompanhamento, foram obtidas informações sobre características demográficas e socioeconômicas, idade, escolaridade e profissão da mãe, informações sobre o

pré-natal e paridade, via de nascimento, idade gestacional, índice de Apgar, sexo, peso, altura e perímetro cefálico do recém-nascido e medidas antropométricas maternas e infantis.

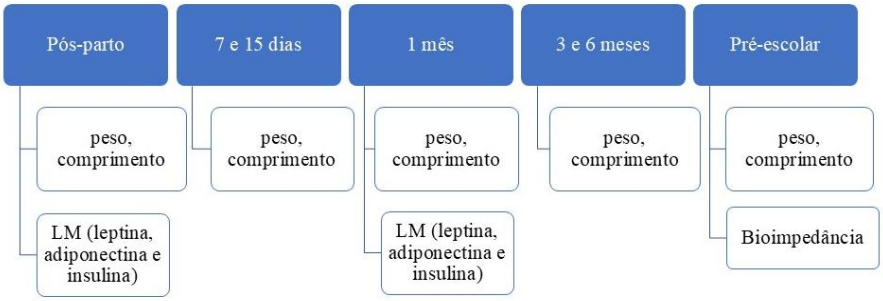
6.4 COLETA DE DADOS

A coleta de dados para este estudo específico foi realizada por meio de consulta ao banco de dados do projeto IVAPSA Fase I e Fase II. A amostra final incluiu 55 pares mãe-criança no grupo DM, 19 no grupo HAS, 86 no grupo fumantes, 31 no grupo RCIU e 151 no grupo controle.

As varáveis analisadas incluíram o escore-Z do IMC/I nos sete momentos de avaliação, a concentração de leptina, adiponectina e insulina verificados no LM ao nascimento e aos 30 dias de vida, além de aspectos sociodemográficos (idade materna, número de filhos, cor/raça materna, situação conjugal, escolaridade materna, renda familiar), dados obstétricos neonatais (sexo, índice de Apgar, via de nascimento e peso ao nascimento) e tempo total de aleitamento materno.

As variáveis observadas em cada etapa e que são de interesse desse projeto estão descritas na Figura 1.

Figura 1 – Descrição das variáveis mensuradas em cada momento da pesquisa.



Fonte: autora, 2025.
Legenda: LM: leite materno

6.4.1 Dados antropométricos

As medidas antropométricas foram realizadas em duplicata de acordo com protocolo padronizado (LOHMAN; ROCHE; MARTORELL, 1988), sendo utilizado o valor médio. Os coletadores foram periodicamente treinados em relação às técnicas de coleta, que seguiram as

orientações descritas a seguir. Os dados antropométricos das crianças foram classificados através dos softwares Anthro versão 3.2.2 e Anthro Plus versão 1.0.4, utilizando-se o escore-Z. O estado nutricional materno pré-gestacional foi classificado através do IMC, de acordo com a OMS (INSTITUTE OF MEDICINE, 2009).

Para a aferição do peso (kg) as crianças foram pesadas sem roupas e sem fraldas, no colo da mãe, e seu peso foi calculado através da subtração do peso da mãe, em balança digital Marte®, precisão de 50 gramas, devidamente tarada. O comprimento (cm) foi medido em decúbito dorsal, em uma superfície plana e estável, através de estadiômetro portátil extensível (Alturexata®). Os entrevistadores foram treinados por nutricionistas e a equipe de saúde conduziu todas as etapas do estudo para reduzir vieses e padronizar a coleta.

6.4.2 Leite materno (LM)

A coleta do LM para análise de leptina, adiponectina e insulina foi realizada no pós-parto (até 48h de vida da criança) e aos 30 dias de vida da criança. As puérperas foram orientadas a lavar as mãos com água e sabão antes da ordenha e lavar as mamas apenas com água potável (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2008).

O procedimento de coleta foi realizado pelas próprias puérperas, de acordo com a disponibilidade de cada uma, sob orientação apropriada fornecida pelo pesquisador. Após a coleta, as amostras (1-5 ml) foram fracionadas em tubos de 1,5 ml rotulados e armazenadas a -80 °C até a análise. Antes dos ensaios, as amostras de leite (colostro e leite maduro) foram descongeladas e centrifugadas a 15.000 rpm a 4 °C por 30 minutos para isolar a gordura para evitar sua interferência nas medições realizadas. A gordura isolada foi descartada. Nenhum inibidor de protease foi adicionado. Após o período inicial da pesquisa (6 meses), as amostras foram descartadas em recipientes próprios para materiais biológicos. Os hormônios foram quantificados no leite desnatado, através do kit ELISA (Millipore®), comercialmente disponível. Todas as amostras foram analisadas em duplicata.

Não foi realizado controle se as mães amamentaram os lactentes logo antes da coleta. Resultados anteriormente publicados não mostraram diferença significativa nos níveis de leptina (ANDREAS et al., 2016; SCHUELER et al., 2013) e insulina (ANDREAS et al., 2016) entre amostras de LM obtidas no início e no final da amamentação. O estado de jejum materno também não foi controlado. Ao assinarem o TCLE as mães concordaram em fornecer LM no

pós-parto e 1 mês após o nascimento, porém, muitas não conseguiram fornecer a amostra de LM e, em alguns casos, o valor da amostra foi insuficiente para todas as análises realizadas.

6.5 VARIÁVEIS EM ESTUDO

6.5.1 Desfecho

O desfecho principal do estudo foi a trajetória do escore-Z do IMC/I das crianças, avaliado em sete momentos: ao nascimento, aos 7, 15 e 30 dias, aos 3 e 6 meses e à idade pré-escolar.

Como desfechos secundários, foram consideradas as correlações entre os níveis hormonais do LM (leptina, adiponectina e insulina) e o escore-Z do IMC/I das crianças. O leite foi coletado em dois momentos: nas primeiras 48 horas após o parto e aos 30 dias de vida do lactente.

6.5.2 Exposição (Fator em estudo)

As duplas mãe-criança foram classificadas em cinco grupos de exposição, de acordo com as diferentes condições clínicas maternas e à exposição fetal a ambientes intrauterinos adversos identificadas no período gestacional:

- Grupo DM: mães com diagnóstico de DM durante a gestação (pré-existente ou gestacional);
- Grupo HAS: mães com diagnóstico de HAS gestacional ou crônica;
- Grupo fumantes: mães que relataram tabagismo durante a gestação;
- Grupo RCIU: crianças com diagnóstico de RCIU;
- Grupo Controle: duplas mãe-criança sem as condições acima, consideradas de risco habitual.

6.5.3 Covariáveis

As covariáveis incluíram: sexo da criança, tempo, grupo, via de nascimento, escolaridade da mãe, situação conjugal, idade da mãe, número de filhos, IMC pré-gestacional, renda familiar e peso ao nascimento.

6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram descritas como médias e desvio padrão para variáveis contínuas paramétricas, e como medianas e intervalo interquartil para variáveis não paramétricas. As variáveis categóricas foram descritas em frequências absolutas e relativas. O teste de normalidade utilizado foi Shapiro-Wilk.

Para comparação entre os cinco grupos do estudo (DM, HAS, fumantes, RCIU e controle), utilizou-se a ANOVA de uma via para dados com distribuição normal, seguida de teste post-hoc com correção de Bonferroni. Nos casos em que os pressupostos de normalidade não foram atendidos, foi aplicado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, com comparações múltiplas realizadas pelo teste de Dunn e pelo ajuste de Bonferroni. As variáveis categóricas foram analisadas por meio do teste de qui-quadrado de Pearson em conjunto com a análise dos resíduos ajustados.

Devido a disponibilidade de dados antropométricos (peso, altura e IMC) da criança em sete ocasiões (nascimento, sete, 15 e 30 dias, três e seis meses e idade pré-escolar), foi possível avaliar a trajetória de crescimento das crianças. Para a análise longitudinal do escore-Z do IMC/I nos diferentes momentos do acompanhamento, fizemos um modelo por equações de estimação generalizadas (GEE), com a distribuição normal/gaussiana para a medida resposta que é o escore-Z do IMC/I complementado pelo teste LSD (Least Significant Difference). O GEE acomoda melhor os *missings*, modela mais realisticamente a estrutura de correlação entre as medidas repetidas e aceita outras distribuições de probabilidade dos desfechos.

Para as análises de leptina, insulina e adiponectina, variáveis com distribuição assimétrica, foi usado o modelo GEE com distribuição *Tweedie*, utilizando a função de ligação logarítmica. As associações entre as variáveis foram avaliadas pelo coeficiente de correlação de Spearman.

As variáveis de ajuste foram: sexo, via de nascimento, escolaridade da mãe, situação conjugal, idade da mãe, número de filhos, IMC pré-gestacional, renda familiar e peso ao nascimento. As análises estatísticas foram realizadas considerando um nível de significância de 5% ($p<0,05$) e um intervalo de confiança de 95%. Os dados foram analisados com o programa estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 31.0.

6.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Os Comitês de Ética e Pesquisa do HCPA (Fase I: protocolo nº 11-0097; Fase II: nº 17-0107 e CAAE 65190217500005327) e do GHC (protocolo nº 11/027) aprovaram o estudo. Todos os participantes foram recrutados após darem seu consentimento por escrito. Todos os métodos foram realizados de acordo com as últimas diretrizes e regulamentos atuais do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde do Brasil (resoluções nº 466/2012 e nº 580/2018).

6.7.1 Riscos e Benefícios

A coleta de dados dessa pesquisa ofereceu riscos mínimos aos participantes, bem como aos pesquisadores, por empregar técnicas e métodos em que não se realizou nenhuma intervenção ou modificação intencional nas variáveis fisiológicas, psicológicas e sociais dos indivíduos, tais como a aplicação de questionários e revisão de arquivos médicos. Ainda, a coleta de dados foi realizada através de procedimentos comuns em exames físicos considerados rotineiros, como, por exemplo, a aferição de peso e estatura.

Os participantes não receberam benefícios diretos, exceto no caso de algum necessitar de encaminhamento para tratamento de saúde, observado nas entrevistas. A pesquisa colabora para que sejam elucidadas possíveis associações que tornem o manejo do cuidado nutricional melhor no grupo de mães e lactentes.

7 RESULTADOS

7.1 ARTIGO 1

7.2 ARTIGO

8 CONCLUSÕES

A presente pesquisa avaliou a influência dos ambientes intrauterinos adversos, conforme as diferentes condições clínicas gestacionais (DM, HAS, fumantes, RCIU, além de um grupo controle), sobre o crescimento infantil desde o nascimento até a idade pré-escolar, mediante os valores do escore-Z do IMC. Também foram avaliadas as diferenças entre as concentrações dos hormônios do LM, leptina, adiponectina e insulina entre dois momentos, pós-parto e aos 30 dias de vida, assim como a associação da variação dessas concentrações com o IMC pré-gestacional e o potencial preditivo para o escore-Z do IMC/I ao longo do tempo.

Através do modelo GEE encontramos interação entre o tempo transcorrido, o grupo do qual as crianças faziam parte e o sexo delas, em relação ao escore-Z do IMC/I. O grupo DM apresentou oscilação mais acentuada no caso dos meninos e as meninas apresentaram maior escore-Z do IMC/I ao nascimento do que o grupo de fumantes e, no período pré-escolar, a média foi maior que o grupo controle. No grupo RCIU observou-se uma recuperação importante no escore-Z do IMC/I aos seis meses, em ambos os sexos, e os meninos deste grupo ainda atingiram um escore-Z de sobrepeso na idade pré-escolar, diferente dos demais grupos que chegaram nessa idade com classificação de eutrofia. O grupo HAS apresentou médias negativas dos escores-Z do IMC/I na maioria das avaliações, porém, alcançou a idade pré-escolar com escore-Z do IMC/I positivo.

Em relação aos hormônios do LM, não observamos interação significativa entre grupo e tempo. A adiponectina apresentou efeito de grupo, com o grupo fumantes e RCIU tendo valores mais altos do que o grupo controle no pós-parto e o grupo RCIU tendo maiores valores do que os grupos HAS, fumantes e controle aos 30 dias. Já a insulina apresentou efeito de tempo, com todos os grupos, exceto o grupo de fumantes, reduzindo a concentração entre o pós-parto e os 30 dias. Observou-se que, quanto maior era o IMC pré-gestacional, maior foi o aumento na concentração de leptina e adiponectina do pós-parto aos 30 dias, no grupo de fumantes. Para a insulina não houve associação entre os grupos. Ao avaliarmos a correlação dos hormônios com o escore-Z do IMC/I ao longo do período avaliado, foram encontradas associações pontuais entre os grupos.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando o crescimento global da obesidade, observa-se que as abordagens terapêuticas atualmente empregadas apresentam eficácia limitada e não se configuram como soluções definitivas. A teoria DOHaD pode oferecer uma explicação plausível, além de perspectivas promissoras para profissionais de saúde que buscam estratégias para reduzir o excesso de peso e suas doenças associadas. Com a compreensão dos mecanismos que atuam desde antes da gestação, na organização de um novo ser humano, propostas de atenção básica podem ser mais efetivas e, ainda que os resultados demorem a aparecer, visto que se trata de mudanças por gerações, os resultados tendem a ser duradouros ao encerrar um ciclo de risco metabólico e assim, contribuir para o controle efetivo do sobrepeso e obesidade a longo prazo.

Embora os hormônios leptina, adiponectina e insulina, presentes no LM, sejam reconhecidamente influenciados por características maternas, como o IMC e estejam relacionados à composição corporal infantil, os resultados permanecem inconsistentes entre os estudos. Diferenças metodológicas e variações nas populações avaliadas podem contribuir para essa heterogeneidade. Ainda assim, nossos achados reforçam o potencial papel desses hormônios na programação metabólica e no crescimento infantil, evidenciando a necessidade de investigações futuras com amostras maiores e acompanhamento longitudinal.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Banco de Leite Humano: Funcionamento, Prevenção e Controle de Riscos (Série Tecnológica em Serviços de Saúde).** . Brasília: ANVISA, 2008.

AGOSTI, Massimo et al. Nutritional and metabolic programming during the first thousand days of life. **La Pediatria Medica e Chirurgica**, v. 39, n. 2, 28 jun. 2017. Disponível em: <http://www.pediatrmedchir.org/index.php/pmc/article/view/157>. Acesso em: 21 jun. 2025.

AHUJA, Suman et al. Glucose and Insulin Levels are Increased in Obese and Overweight Mothers' Breast-Milk. **Food and Nutrition Sciences**, v. 02, n. 03, p. 201–206, 2011. Disponível em: <http://www.scirp.org/journal/doi.aspx?DOI=10.4236/fns.2011.23027>. Acesso em: 15 set. 2025.

ALBAIRMANI, Raniah A et al. Management of Diabetes in Pregnancy: A Review of Clinical Guidelines and Practices. **Cureus**, 19 fev. 2025. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/337072-management-of-diabetes-in-pregnancy-a-review-of-clinical-guidelines-and-practices>. Acesso em: 23 jun. 2025.

ALEXANDER, Greg et al. A United States National Reference for Fetal Growth. **Obstetrics & Gynecology**, v. 87, n. 2, p. 163–168, fev. 1996. Disponível em: <https://journals.lww.com/greenjournal/abstract/1996/02000/a_united_states_national_reference_for_fetal.1.aspx>. Acesso em: 16 abr. 2025.

AL-RIFAI, Rami H. et al. Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in the Middle East and North Africa, 2000–2019: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 668447, 26 ago. 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.668447/full>. Acesso em: 23 jun. 2025.

ANDERSON, Gary D. et al. Determinants of Size at Birth in a Canadian Population. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 150, n. 3, p. 236–244, out. 1984. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937884903582>. Acesso em: 3 jul. 2025.

ANDREAS, Nicholas J et al. Effect of maternal body mass index on hormones in breast milk: a systematic review. **PLoS One**, v. 23, n. 9(12), p. e115043, dez. 2014.

_____. Impact of Maternal BMI and Sampling Strategy on the Concentration of Leptin, Insulin, Ghrelin and Resistin in Breast Milk across a Single Feed: A Longitudinal Cohort Study. **BMJ Open**, v. 6, n. 7, p. e010778, jul. 2016. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2015-010778>. Acesso em: 26 fev. 2025.

BADILLO-SUÁREZ, Pilar Amellali; RODRÍGUEZ-CRUZ, Maricela; NIEVES-MORALES, Xóchitl. Impact of Metabolic Hormones Secreted in Human Breast Milk on Nutritional Programming in Childhood Obesity. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**,

v. 22, n. 3, p. 171–191, set. 2017. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10911-017-9382-y>. Acesso em: 11 ago. 2025.

BAKKER, Rachel et al. Blood Pressure in Different Gestational Trimesters, Fetal Growth, and the Risk of Adverse Birth Outcomes. **American Journal of Epidemiology**, v. 174, n. 7, p. 797–806, 1 out. 2011. Disponível em: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwr151>. Acesso em: 25 jun. 2025.

BALCELLS-ESPONERA, Carla et al. Bioactive Peptides in Preterm Human Milk: Impact of Maternal Characteristics and Their Association to Neonatal Outcomes. **BioFactors**, v. 50, n. 1, p. 135–144, jan. 2024. Disponível em: <https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/biof.1997>. Acesso em: 8 ago. 2025.

BALLARD, Olivia; MORROW, Ardythe L. Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors. **Pediatric Clinics of North America**, v. 60, n. 1, p. 49–74, fev. 2013. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031395512001678>. Acesso em: 8 jul. 2025.

BALOMENOU, Foteini et al. Is Small for Gestational Age Status Independently Correlated with Body Composition during Childhood? **European Journal of Pediatrics**, v. 182, n. 2, p. 661–668, 29 nov. 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s00431-022-04723-1>. Acesso em: 6 jun. 2025.

BANDERALI, G. et al. Short and Long Term Health Effects of Parental Tobacco Smoking during Pregnancy and Lactation: A Descriptive Review. **Journal of Translational Medicine**, v. 13, n. 1, p. 327, dez. 2015. Disponível em: <http://www.translational-medicine.com/content/13/1/327>. Acesso em: 18 jun. 2025.

BARKER, David James Purslove. Fetal Origins of Coronary Heart Disease. **BMJ**, v. 311, n. 6998, p. 171–174, 15 jul. 1995. Disponível em: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.311.6998.171>. Acesso em: 30 jan. 2025.

_____. Growth in Utero, Blood Pressure in Childhood and Adult Life, and Mortality from Cardiovascular Disease. **BMJ**, v. 298, n. 6673, p. 564–567, 4 mar. 1989. Disponível em: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.298.6673.564>. Acesso em: 15 jun. 2025.

_____. The Developmental Origins of Well–Being. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences**, v. 359, n. 1449, p. 1359–1366, 29 set. 2004. Disponível em: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2004.1518>. Acesso em: 15 jun. 2025.

_____. The Origins of the Developmental Origins Theory. **Journal of Internal Medicine**, v. 261, n. 5, p. 412–417, maio 2007. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x>. Acesso em: 15 abr. 2025.

BARRENETXE, Jaione et al. Distribution of the long leptin receptor isoform in brush border, basolateral membrane, and cytoplasm of enterocytes. **Gut**, v. 50, n. 6, p. 797–802, 1 jun. 2002. Disponível em: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gut.50.6.797>. Acesso em: 6 jul. 2025.

BARROSO, Weimar Kunz Sebba et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 3 mar. 2021. Disponível em: <https://abccardiol.org/article/diretrizes-brasileiras-de-hipertensao-arterial-2020/>. Acesso em: 24 jun. 2025.

BERGLUND, Nanna R. et al. Birthweight Z-score and Fat-free Mass at Birth Predict Body Composition at 3 Years in Danish Children Born from Obese Mothers. **Acta Paediatrica**, v. 111, n. 7, p. 1427–1434, jul. 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.16346>. Acesso em: 14 jun. 2025.

BERNARDI, Juliana Rombaldi et al. Impact of Perinatal Different Intrauterine Environments on Child Growth and Development in the First Six Months of Life--IVAPSA Birth Cohort: Rationale, Design, and Methods. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 12, p. 25, 2 abr. 2012.

BLIGH, Larissa N.; FLATLEY, Christopher J.; KUMAR, Sailesh. Reduced Growth Velocity at Term Is Associated with Adverse Neonatal Outcomes in Non-Small for Gestational Age Infants. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 240, p. 125–129, set. 2019. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030121151930315X>. Acesso em: 3 jul. 2025.

BONEY, Charlotte M. et al. Metabolic Syndrome in Childhood: Association With Birth Weight, Maternal Obesity, and Gestational Diabetes Mellitus. **Pediatrics**, v. 115, n. 3, p. e290–e296, 1 mar. 2005. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/115/3/e290/67224/Metabolic-Syndrome-in-Childhood-Association-With>. Acesso em: 23 jun. 2025.

BOQUIEN, Clair-Yves. Human Milk: An Ideal Food for Nutrition of Preterm Newborn. **Frontiers in Pediatrics**, v. 6, p. 295, 16 out. 2018. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2018.00295/full>. Acesso em: 5 jul. 2025.

BRANTLOV, Steven et al. Standardisation of Bioelectrical Impedance Analysis for the Estimation of Body Composition in Healthy Paediatric Populations: A Systematic Review. **Journal of Medical Engineering & Technology**, v. 41, n. 6, p. 460–479, 18 ago. 2017. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03091902.2017.1333165>. Acesso em: 4 jul. 2025.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA. **Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN.** . Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2011.

BROCKWAY, Meredith (Merilee) et al. Human Milk Bioactive Components and Child Growth and Body Composition in the First 2 Years: A Systematic Review. **Advances in Nutrition**, v. 15, n. 1, p. 100127, jan. 2024. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2161831323013881>. Acesso em: 21 mar. 2025.

BRUNETTO, Sara et al. Breast Milk Leptin Concentrations and Infant Anthropometric Indicators in SGA versus Non-SGA Breastfed Infants Born at Term. **Heliyon**, v. 9, n. 7, p. e17717, jul. 2023. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405844023049253>. Acesso em: 24 jul. 2025.

CALCATERRA, Valeria et al. Cardiovascular Risk in Pediatrics: A Dynamic Process during the First 1000 Days of Life. **Pediatric Reports**, v. 15, n. 4, p. 636–659, 1 nov. 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2036-7503/15/4/58>. Acesso em: 16 ago. 2025.

CASABIELL, Xesús et al. Presence of Leptin in Colostrum and/or Breast Milk from Lactating Mothers: A Potential Role in the Regulation of Neonatal Food Intake. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 82, n. 12, p. 4270–4273, dez. 1997. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.82.12.4590>. Acesso em: 29 mar. 2025.

CASIRATI, Amanda et al. Preterm birth and metabolic implications on later life: A narrative review focused on body composition. **Frontiers in Nutrition**, v. 9, p. 978271, 15 set. 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2022.978271/full>. Acesso em: 28 jan. 2025.

CATALANO, Patrick M; SHANKAR, Kartik. Obesity and Pregnancy: Mechanisms of Short Term and Long Term Adverse Consequences for Mother and Child. **BMJ**, p. j1, 8 fev. 2017. Disponível em: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j1>. Acesso em: 15 jun. 2025.

CEVRESKA, S et al. The presence of immunologicalls reactive insulin in milk of women during the first week of lactation and its relation to changes in plasma insulin concentration. **God Zb Med Fak Skopje**, p. 21–35, 1975.

CHAN, D et al. Adiponectin, Leptin and Insulin in Breast Milk: Associations with Maternal Characteristics and Infant Body Composition in the First Year of Life. **International Journal of Obesity**, v. 42, n. 1, p. 36–43, jan. 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ijo2017189>. Acesso em: 7 ago. 2025.

CHRISTENSEN, Sophie Hilario et al. Cytokines and Appetite-Regulating Hormones in Human Milk and Associations with Infant Growth across Four Sites in a Longitudinal Cohort: The Mothers, Infants and Lactation Quality Study. **PLOS One**, v. 20, n. 5, p. e0323204, 8 maio 2025. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0323204>. Acesso em: 6 jul. 2025.

CHULA DE CASTRO, João Antônio; LIMA, Tiago Rodrigues De; SILVA, Diego Augusto Santos. Body Composition Estimation in Children and Adolescents by Bioelectrical Impedance Analysis: A Systematic Review. **Journal of Bodywork and Movement Therapies**, v. 22, n. 1, p. 134–146, jan. 2018. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1360859217300979>. Acesso em: 12 ago. 2025.

DAVIS, Esther Frances et al. Cardiovascular Risk Factors in Children and Young Adults Born to Preeclamptic Pregnancies: A Systematic Review. **Pediatrics**, v. 129, n. 6, p. e1552–e1561, 1 jun. 2012. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/129/6/e1552/32243/Cardiovascular-Risk-Factors-in-Children-and-Young>. Acesso em: 24 jun. 2025.

DE LA TORRE GOMEZ, Carolina et al. “Exosomics”—A Review of Biophysics, Biology and Biochemistry of Exosomes With a Focus on Human Breast Milk. **Frontiers in Genetics**, v. 9, 27 mar. 2018. Disponível em:

<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fgene.2018.00092/full>. Acesso em: 21 jul. 2025.

DE MEDEIROS, Thamíris Santos et al. Caffeine Intake During Pregnancy in Different Intrauterine Environments and Its Association with Infant Anthropometric Measurements at 3 and 6 Months of Age. **Maternal and Child Health Journal**, v. 21, n. 6, p. 1297–1307, jun. 2017. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10995-016-2230-7>. Acesso em: 16 jun. 2025.

DELISLE H. **Programming of chronic disease by impaired fetal nutrition: evidence and implications for policy and intervention strategies.** . [S.l.]: World Health Organization. , 2002

DEPRATO, Andy et al. Associations between Vaping during Pregnancy and Perinatal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Hazardous Materials**, v. 486, p. 137028, mar. 2025. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304389424036094>. Acesso em: 26 jun. 2025.

DOMINGUES, Rosa Maria Soares Madeira; FIGUEIREDO, Valeska Carvalho; LEAL, Maria Do Carmo. Prevalence of Pre-Gestational and Gestational Smoking and Factors Associated with Smoking Cessation during Pregnancy, Brazil, 2011-2012. **PLOS ONE**, v. 14, n. 5, p. e0217397, 24 maio 2019. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0217397>. Acesso em: 2 jul. 2025.

DOÑATE CARRAMIÑANA, Luz et al. Rapid Growth between 0 and 2 Years Old in Healthy Infants Born at Term and Its Relationship with Later Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Evidence. **Nutrients**, v. 16, n. 17, p. 2939, 2 set. 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/16/17/2939>. Acesso em: 14 jun. 2025.

DONERAY, Hakan; ORBAK, Zerrin; YILDIZ, Leyla. The Relationship between Breast Milk Leptin and Neonatal Weight Gain. **Acta Paediatrica**, v. 98, n. 4, p. 643–647, abr. 2009. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.2008.01192.x>. Acesso em: 20 mar. 2025.

DOWSE, Gary K. et al. Decline in Incidence of Epidemic Glucose Intolerance in Nauruans: Implications for the “Thrifty Genotype”. **American Journal of Epidemiology**, v. 133, n. 11, p. 1093–1104, 1 jun. 1991. Disponível em: <https://academic.oup.com/aje/article/165693/Decline>. Acesso em: 13 jun. 2025.

DRAPER, Catherine E et al. The next 1000 Days: Building on Early Investments for the Health and Development of Young Children. **The Lancet**, v. 404, n. 10467, p. 2094–2116, nov. 2024. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673624013898>. Acesso em: 21 jun. 2025.

DUALE, Anoud; SINGH, Parul; AL KHODOR, Souhaila. Breast Milk: A Meal Worth Having. **Frontiers in Nutrition**, v. 8, p. 800927, 26 jan. 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.800927/full>. Acesso em: 28 ago. 2025.

EJLERSKOV, Katrine T. et al. The Impact of Early Growth Patterns and Infant Feeding on Body Composition at 3 Years of Age. **British Journal of Nutrition**, v. 114, n. 2, p. 316–327, 28 jul. 2015. Disponível em:

<https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007114515001427/type/journal_article>. Acesso em: 16 ago. 2025.

EL KOUCHE, Sandra; MEYRE, David. Natural Selection Signatures of 65 Syndromic and 8 Monogenic Obesity Genes in 7 Ethnic Groups Do Not Support the Thrifty Genotype Hypothesis. **Metabolism**, v. 171, p. 156353, out. 2025. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049525002227>. Acesso em: 12 ago. 2025.

ERIKSSON, Johan Gunnar et al. Patterns of Growth among Children Who Later Develop Type 2 Diabetes or Its Risk Factors. **Diabetologia**, v. 49, n. 12, p. 2853–2858, 9 nov. 2006. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-006-0459-1>. Acesso em: 13 jun. 2025.

FERNANDEZ, Juliana et al. Leptin and Adiponectin Concentrations in Infants with Low Birth Weight: Relationship with Maternal Health and Postnatal Growth. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v. 13, n. 3, p. 338–344, jun. 2022. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S2040174421000349/type/journal_article>. Acesso em: 5 jul. 2025.

FIELDS, D. A.; DEMERATH, E. W. Relationship of Insulin, Glucose, Leptin, IL -6 and TNF -α in Human Breast Milk with Infant Growth and Body Composition. **Pediatric Obesity**, v. 7, n. 4, p. 304–312, ago. 2012. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.2047-6310.2012.00059.x>. Acesso em: 8 jul. 2025.

FIELDS, David et al. Associations between Human Breast Milk Hormones and Adipocytokines and Infant Growth and Body Composition in the First 6 Months of Life. **Pediatric Obesity**, v. 12, n. S1, p. 78–85, ago. 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijpo.12182>. Acesso em: 8 jul. 2025.

FRALICK, Michael; ZINMAN, Bernard. The Discovery of Insulin in Toronto: Beginning a 100 Year Journey of Research and Clinical Achievement. **Diabetologia**, v. 64, n. 5, p. 947–953, maio 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s00125-020-05371-6>. Acesso em: 8 jul. 2025.

GILLILAND, Frank D.; LI, Yu-Fen; PETERS, John M. Effects of Maternal Smoking during Pregnancy and Environmental Tobacco Smoke on Asthma and Wheezing in Children. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 163, n. 2, p. 429–436, 1 fev. 2001. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm.163.2.2006009>. Acesso em: 2 jul. 2025.

GORDIJN, Sanne et al. Consensus Definition of Fetal Growth Restriction: A Delphi Procedure: Consensus Definition of FGR. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 48, n. 3, p. 333–339, set. 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.15884>. Acesso em: 4 jul. 2025.

GRIDNEVA, Zoya et al. Human Milk Adiponectin and Leptin and Infant Body Composition over the First 12 Months of Lactation. **Nutrients**, v. 10, n. 8, p. 1125, 20 ago. 2018. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/8/1125>. Acesso em: 1 set. 2025.

HALES, Charles Nicholas et al. Fetal and Infant Growth and Impaired Glucose Tolerance at Age 64. **BMJ**, v. 303, n. 6809, p. 1019–1022, 26 out. 1991. Disponível em: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.303.6809.1019>. Acesso em: 13 jun. 2025.

HALES, Charles Nicholas; BARKER, David James Purslove. Type 2 (Non-Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus: The Thrifty Phenotype Hypothesis. **Diabetologia**, v. 35, n. 7, p. 595–601, jul. 1992. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/BF00400248>. Acesso em: 13 jun. 2025.

HALILAGIC, Anela; MOSCHONIS, George. The Effect of Growth Rate during Infancy on the Risk of Developing Obesity in Childhood: A Systematic Literature Review. **Nutrients**, v. 13, n. 10, p. 3449, 29 set. 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/10/3449>. Acesso em: 15 jun. 2025.

HENDERSON, Gregory C. The Regulation of Fatty Acid Mobilization Is Extravagant Rather than Frugal: A Perspective Indicating a Limitation of the Thrifty Genotype Hypothesis. **The American Journal of Clinical Nutrition**, p. S0002916525004368, jul. 2025. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002916525004368>. Acesso em: 12 ago. 2025.

HOLOPAINEN, Lotta S. et al. Interaction of Maternal Smoking and Gestational Diabetes Mellitus on Newborn Head Circumference and Birthweight. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v. 103, n. 9, p. 1859–1867, set. 2024. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aogs.14920>. Acesso em: 25 jun. 2025.

IGUACEL, Isabel et al. Feeding patterns and growth trajectories in breast-fed and formula-fed infants during the introduction of complementary food. **Nutrición Hospitalaria**, 2019. Disponível em: <https://www.nutricionhospitalaria.org/articles/02352/show>. Acesso em: 16 ago. 2025.

IKENOUE, Satoru et al. Origins of Obesity in the Womb: Fetal Adiposity and Its Determinants. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 50, n. 12, p. 2178–2182, dez. 2024. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jog.16114>. Acesso em: 15 set. 2025.

ILCOL, Yesim; HIZLI, Z Banu; OZKAN, Tanju. Leptin concentration in breast milk and its relationship to duration of lactation and hormonal status. **International Breastfeeding Journal**, v. 1, n. 1, p. 21, 2006. Disponível em: <http://internationalbreastfeedingjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1746-4358-1-21>. Acesso em: 6 jul. 2025.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Weight gain during pregnancy: Reexamining the Guidelines.** . Washington DC: The National Academies Press, 2009.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**. , nº 11. Brussels: International Diabetes Federation, 2025. Disponível em: <https://diabetesatlas.org>. Acesso em: 23 jun. 2025.

INTERNATIONAL SOCIETY FOR DEVELOPMENTAL ORIGINS OF HEALTH AND DISEASE. **A história do DOHaD**. . [S.l: s.n.]. Disponível em: <https://dohadsoc.org/pt/>. Acesso em: 27 jan. 2025. 2022.

JORGE CABANA et al. Concepto de Developmental Origins of Health and Disease: El ambiente en los primeros mil días de vida y su asociación con las enfermedades no transmisibles. **Archivos Argentinos de Pediatria**, v. 118, n. 4, 1 ago. 2020. Disponível em: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2020/v118n4a27s.pdf>. Acesso em: 13 jun. 2025.

JOUNG, Kyoung Eun; LEE, Jieun; KIM, Jae Hyun. Long-Term Metabolic Consequences of Intrauterine Growth Restriction. **Current Pediatrics Reports**, v. 8, n. 2, p. 45–55, jun. 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s40124-020-00212-x>. Acesso em: 14 jun. 2025.

KAMANA, KC; SUMISTI, Shakya; ZHANG, Hua. Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 66, n. Suppl. 2, p. 14–20, 2015. Disponível em: <https://karger.com/article/doi/10.1159/000371628>. Acesso em: 23 jun. 2025.

KASSEBAUM, Nicholas J et al. Global, Regional, and National Levels of Maternal Mortality, 1990–2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet**, v. 388, n. 10053, p. 1775–1812, out. 2016. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616314702>. Acesso em: 24 jun. 2025.

KHORAMIPOUR, Kayvan et al. Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and Effects of Nutrition. **Nutrients**, v. 13, n. 4, p. 1180, 2 abr. 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/4/1180>. Acesso em: 8 jul. 2025.

KO, Ting-Jung et al. Parental Smoking During Pregnancy and Its Association with Low Birth Weight, Small for Gestational Age, and Preterm Birth Offspring: A Birth Cohort Study. **Pediatrics & Neonatology**, v. 55, n. 1, p. 20–27, fev. 2014. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1875957213001058>. Acesso em: 2 jul. 2025.

KOERNER, Antje; KRATZSCH, Jürgen; KIESS, Wieland. Adipocytokines: Leptin—the Classical, Resistin—the Controversical, Adiponectin—the Promising, and More to Come. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 19, n. 4, p. 525–546, dez. 2005. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521690X05000515>. Acesso em: 5 jul. 2025.

KUGANANTHAN, Sambavi et al. Associations between Maternal Body Composition and Appetite Hormones and Macronutrients in Human Milk. **Nutrients**, v. 9, n. 3, p. 252, 9 mar. 2017. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/3/252>. Acesso em: 12 ago. 2025.

KYLE, Ursula et al. Bioelectrical Impedance Analysis?Part I: Review of Principles and Methods. **Clinical Nutrition**, v. 23, n. 5, p. 1226–1243, out. 2004. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561404000937>. Acesso em: 4 jul. 2025.

LEES, Christoph et al. ISUOG Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Small-for-gestational-age Fetus and Fetal Growth Restriction. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 56, n. 2, p. 298–312, ago. 2020. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.22134>. Acesso em: 3 jul. 2025.

LEY, Sylvia H et al. Associations of Prenatal Metabolic Abnormalities with Insulin and Adiponectin Concentrations in Human Milk. **The American Journal of Clinical Nutrition**,

v. 95, n. 4, p. 867–874, abr. 2012. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002916523027399>. Acesso em: 15 set. 2025.

LOHMAN, Timothy; ROCHE, Alex; MARTORELL, Reynaldo. **Anthropometric Standardization Reference Manual.** Illinois: Human Kinetics Books, 1988.

LOWE, William L. et al. Maternal Glucose Levels during Pregnancy and Childhood Adiposity in the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study. **Diabetologia**, v. 62, n. 4, p. 598–610, abr. 2019. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-018-4809-6>. Acesso em: 28 jan. 2025.

LUCAS, Alan. Programming by Early Nutrition: An Experimental Approach. **The Journal of Nutrition**, v. 128, n. 2, p. 401S-406S, fev. 1998. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022316623017406>. Acesso em: 12 jun. 2025.

MADDEN, Jessie V.; FLATLEY, Christopher J.; KUMAR, Sailesh. Term Small-for-Gestational-Age Infants from Low-Risk Women Are at Significantly Greater Risk of Adverse Neonatal Outcomes. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 218, n. 5, p. 525.e1-525.e9, maio 2018. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937818301510>. Acesso em: 3 jul. 2025.

MARTIN, Lisa J et al. Adiponectin Is Present in Human Milk and Is Associated with Maternal Factors. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 83, n. 5, p. 1106–1111, maio 2006. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002916523294198>. Acesso em: 21 jul. 2025.

MCEVOY, Cindy T.; SPINDEL, Eliot R. Pulmonary Effects of Maternal Smoking on the Fetus and Child: Effects on Lung Development, Respiratory Morbidities, and Life Long Lung Health. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 21, p. 27–33, jan. 2017. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526054216300793>. Acesso em: 1 jul. 2025.

MEDEIROS, Aldo Da Cunha et al. Lesões pulmonares provocadas pela nicotina por via subcutânea em ratos. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 18, n. suppl 1, p. 24–27, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502003000700005&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 2 jul. 2025.

MIRALLES, Olga et al. A Physiological Role of Breast Milk Leptin in Body Weight Control in Developing Infants. **Obesity**, v. 14, n. 8, p. 1371–1377, ago. 2006. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/oby.2006.155>. Acesso em: 20 mar. 2025.

MISTRY, Sabuj Kanti et al. Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and Adverse Pregnancy Outcome in South Asia: A Systematic Review. **Endocrinology, Diabetes & Metabolism**, v. 4, n. 4, p. e00285, out. 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/edm2.285>. Acesso em: 23 jun. 2025.

MITTAL, Rahul et al. Unveiling Gestational Diabetes: An Overview of Pathophysiology and Management. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 5, p. 2320, 5 mar. 2025. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/5/2320>. Acesso em: 23 jun. 2025.

MOOK-KANAMORI, Dennis O et al. Fetal and infant growth and the risk of obesity during early childhood: the Generation R Study. **European Journal of Endocrinology**, v. 165, n. 4,

p. 623–630, out. 2011. Disponível em: <https://academic.oup.com/ejendo/article/165/4/623/6676981>. Acesso em: 15 jun. 2025.

MOON, Joon Ho; JANG, Hak Chul. Gestational Diabetes Mellitus: Diagnostic Approaches and Maternal-Offspring Complications. **Diabetes & Metabolism Journal**, v. 46, n. 1, p. 3–14, 31 jan. 2022. Disponível em: <http://e-dmj.org/journal/view.php?doi=10.4093/dmj.2021.0335>. Acesso em: 23 jun. 2025.

MORENO VILLARES, José Manuel. Los mil primeros días de vida y la prevención de la enfermedad en el adulto. **Nutrición Hospitalaria**, 12 jul. 2016. Disponível em: <http://revista.nutricionhospitalaria.net/index.php/nh/article/view/337>. Acesso em: 15 jun. 2025.

NEEL, James V. Diabetes Mellitus: A “Thrifty” Genotype Rendered Detrimental by “Progress”? **DIABETES MELLITUS**, 1962.

NOGUEIRA-DE-ALMEIDA, Carlos Alberto et al. Primeiros 2.200 dias de vida como janela de oportunidade de atuação multidisciplinar relativa à origem desenvolvimentista de saúde e doença: posicionamento da Associação Brasileira de Nutrologia. **International Journal of Nutrology**, v. 15, n. 3, 25 ago. 2022. Disponível em: <https://ijn.zotarellifilhoscientificworks.com/index.php/ijn/article/view/238>. Acesso em: 20 jun. 2025.

NORES, Milagros et al. The cost of not investing in the next 1000 days: implications for policy and practice. **The Lancet**, v. 404, n. 10467, p. 2117–2130, 23 nov. 2024.

NUNES, Marina et al. Could a Remarkable Decrease in Leptin and Insulin Levels from Colostrum to Mature Milk Contribute to Early Growth Catch-up of SGA Infants? **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 17, n. 1, p. 410, dez. 2017. Disponível em: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-017-1593-0>. Acesso em: 13 fev. 2025.

ONG, Ken et al. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. **BMJ**, v. 320, n. 7240, p. 967–971, 8 abr. 2000. Disponível em: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.320.7240.967>. Acesso em: 15 jun. 2025.

ONG, Ken K.; LOOS, Ruth J. F. Rapid Infancy Weight Gain and Subsequent Obesity: Systematic Reviews and Hopeful Suggestions. **Acta Paediatrica**, v. 95, n. 8, p. 904–908, ago. 2006. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1080/08035250600719754>. Acesso em: 15 jun. 2025.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **Alimentación del Lactante y del Niño Pequeño.** . [S.l: s.n.]. , 2023

PEREJÓN, Daniel et al. Hypertension Subtypes and Adverse Maternal and Perinatal Outcomes - a Retrospective Population-Based Cohort Study. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 24, n. 1, p. 568, 30 ago. 2024. Disponível em: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-024-06754-y>. Acesso em: 24 jun. 2025.

PÉREZ-PÉREZ, Antonio et al. Leptin and Nutrition in Gestational Diabetes. **Nutrients**, v. 12, n. 7, p. 1970, 2 jul. 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/7/1970>. Acesso em: 23 jun. 2025.

PERKINS, Jacob et al. Meta-Analysis on Associations of Timing of Maternal Smoking Cessation Before and During Pregnancy With Childhood Overweight and Obesity. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 25, n. 4, p. 605–615, 22 mar. 2023. Disponível em: <https://academic.oup.com/ntr/article/25/4/605/6700565>. Acesso em: 7 jun. 2025.

PEYCHEVA, Darina et al. Mediation of the Effect of Prenatal Maternal Smoking on Time to Natural Menopause in Daughters by Birthweight-for-Gestational-Age z-Score and Breastfeeding Duration: Analysis of Two UK Birth Cohorts Born in 1958 and 1970. **BMC Women's Health**, v. 25, n. 1, p. 32, 23 jan. 2025. Disponível em: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-025-03556-y>. Acesso em: 25 jun. 2025.

PINHEIRO, Tanara Vogel et al. Hypertensive Disorders during Pregnancy and Health Outcomes in the Offspring: A Systematic Review. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v. 7, n. 4, p. 391–407, ago. 2016. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S2040174416000209/type/journal_article>. Acesso em: 29 maio 2025.

POPKIN, Barry M. The Nutrition Transition and Its Health Implications in Lower-Income Countries. **Public Health Nutrition**, v. 1, n. 1, p. 5–21, mar. 1998. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1368980098000056/type/journal_article>. Acesso em: 13 jun. 2025.

QURESHI, Raabiah et al. The association between maternal factors and milk hormone concentrations: a systematic review. **Frontiers in Nutrition**, v. 11, p. 1390232, 3 jul. 2024.

REZENDE, Elaine De Pereira. LEPTINA, GRELINA E ADIPONECTINA NA LACTAÇÃO DE MÃES ADOLESCENTES E SUA RELAÇÃO COM A COMPOSIÇÃO CORPORAL DA MÃE E DO BEBÊ. **DEMETRA: Alimentação, Nutrição & Saúde**, v. 9, n. 1, 4 maio 2014. Disponível em: <http://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/demetra/article/view/10833>. Acesso em: 14 fev. 2025.

ROBERTS, James M. et al. Hypertension in Pregnancy: Executive Summary. **The American College of Obstetricians and Gynecologists**, v. 122, n. 5, p. 1122–1131, nov. 2013. Disponível em: <https://journals.lww.com/00006250-201311000-00036>. Acesso em: 28 jan. 2025.

ROGERS, John M. Smoking and Pregnancy: Epigenetics and Developmental Origins of the Metabolic Syndrome. **Birth Defects Research**, v. 111, n. 17, p. 1259–1269, 15 out. 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bdr2.1550>. Acesso em: 30 jan. 2025.

SALIHU, Hamisu M. et al. Impact of Intrauterine Tobacco Exposure on Fetal Telomere Length. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 212, n. 2, p. 205.e1-205.e8, fev. 2015. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000293781400862X>. Acesso em: 22 jul. 2025.

SAVINO, Francesco et al. Breast Milk Hormones and Their Protective Effect on Obesity. **International Journal of Pediatric Endocrinology**, v. 2009, p. 1–8, 2009. Disponível em: <http://www.ijpeonline.com/content/2009/1/327505>. Acesso em: 5 jul. 2025.

_____. Looking for a Relation Between Serum Leptin Concentration and Body Composition Parameters in Healthy Term Infants in the First 6 Months of Life. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 46, n. 3, p. 348–351, mar. 2008. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1097/MPG.0b013e318159e6bf>. Acesso em: 20 mar. 2025.

SCHUELER, Jessica et al. Presence and Dynamics of Leptin, GLP-1, and PYY in Human Breast Milk at Early Postpartum. **Obesity**, v. 21, n. 7, p. 1451–1458, jul. 2013. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/oby.20345>. Acesso em: 21 maio 2025.

SHEHADEH, Naim et al. Insulin in Human Milk and the Prevention of Type 1 Diabetes. **Pediatric Diabetes**, v. 2, n. 4, p. 175–177, dez. 2001. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1034/j.1399-5448.2001.20406.x>. Acesso em: 8 jul. 2025.

SIGULEM, Dirce M.; DEVINCENZI, Macarena U.; LESSA, Angelina C. Diagnosis of Child and Adolescent Nutritional Status. **Jornal de Pediatria**, v. 76, n. 8, p. 275–84, 15 nov. 2000. Disponível em: <http://www.jped.com.br/Redirect.aspx?varArtigo=164>. Acesso em: 28 ago. 2025.

SILVA, Nayane; CASTRO, Camila. O papel das adipocitocinas leptina e adiponectina no desenvolvimento da obesidade. **Revista Brasileira de Educação e Saúde**, v. 9, n. 3 jul-set, p. 70–6, 2019.

SILVEIRA, Patrícia et al. Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença (DOHaD). **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 6, dez. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572007000800004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 15 abr. 2025.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Rastreamento e diagnóstico da hiperglicemia na gestação**. . [S.l: s.n.]. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/rastreamento-e-diagnostico-da-hiperglicemia-na-gestacao/>. Acesso em: 27 jan. 2025. , 2024

SUHAG, Anju; BERGHELLA, Vincenzo. Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and Diagnosis. **Current Obstetrics and Gynecology Reports**, v. 2, n. 2, p. 102–111, jun. 2013. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s13669-013-0041-z>. Acesso em: 4 jul. 2025.

SUUTELA, Maria et al. Prenatal, Newborn and Childhood Factors and the Timing of Puberty in Boys and Girls. **Pediatric Research**, v. 96, n. 3, p. 799–804, ago. 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41390-024-03159-7>. Acesso em: 25 jun. 2025.

THIELEN, Anja; KLUS, Hubert; MÜLLER, Lutz. Tobacco Smoke: Unraveling a Controversial Subject. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 60, n. 2–3, p. 141–156, jun. 2008. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0940299308000134>. Acesso em: 2 jul. 2025.

UMEMOTO, Kaori et al. Physique at Birth and Cardiovascular Disease Risk Factors in Japanese Urban Residents: The KOBE Study. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, v. 29, n. 2, p. 188–199, 1 fev. 2022. Disponível em: <https://www.jstage.jst.go.jp/article/jat/29/2/29_61069/_article>. Acesso em: 30 jan. 2025.

VAN ROSSEM, Lenie et al. Does Breast Milk Adiponectin Affect BMI and Cardio-Metabolic Markers in Childhood? **British Journal of Nutrition**, v. 121, n. 8, p. 905–913, 28 abr. 2019. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007114519000266/type/journal_article>. Acesso em: 8 jul. 2025.

VICTORA, Cesar G. et al. Anthropometric Characterization of Impaired Fetal Growth: Risk Factors for and Prognosis of Newborns With Stunting or Wasting. **JAMA Pediatrics**, v. 169, n. 7, p. e151431, 6 jul. 2015. Disponível em: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2015.1431>. Acesso em: 16 jun. 2025.

VISENTIN, Silvia et al. Early Origins of Adult Disease: Low Birth Weight and Vascular Remodeling. **Atherosclerosis**, v. 237, n. 2, p. 391–399, dez. 2014. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915014014294>. Acesso em: 16 jun. 2025.

WERLANG, Isabel Cristina Ribas et al. Impact of Perinatal Different Intrauterine Environments on Child Growth and Development: Planning and Baseline Data for a Cohort Study. **JMIR Research Protocols**, v. 8, n. 11, p. e12970, 12 nov. 2019.

WHITE, Olivia et al. Prenatal Effects of Nicotine on Obesity Risks: A Narrative Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 15, p. 9477, 2 ago. 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/15/9477>. Acesso em: 8 jun. 2025.

WHO MULTICENTRE GROWTH REFERENCE STUDY GROUP. WHO Child Growth Standards Based on Length/Height, Weight and Age. **Acta Paediatrica**, v. 95, n. S450, p. 76–85, abr. 2006. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x>. Acesso em: 15 jun. 2025.

WOO, Jessica G. et al. Human Milk Adiponectin Affects Infant Weight Trajectory During the Second Year of Life. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 54, n. 4, p. 532–539, abr. 2012. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1097/MPG.0b013e31823fde04>. Acesso em: 28 out. 2025.

_____. Human Milk Adiponectin Is Associated with Infant Growth in Two Independent Cohorts. **Breastfeeding Medicine**, v. 4, n. 2, p. 101–109, jun. 2009. Disponível em: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/bfm.2008.0137>. Acesso em: 8 jul. 2025.

YANG, Xiaoyun et al. Maternal Gestational Diabetes and Childhood Hyperlipidemia. **Diabetic Medicine**, v. 38, n. 11, p. e14606, nov. 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.14606>. Acesso em: 22 jun. 2025.

YAU, Suk Yu et al. Physical Exercise-Induced Hippocampal Neurogenesis and Antidepressant Effects Are Mediated by the Adipocyte Hormone Adiponectin. **Proceedings of the National**

Academy of Sciences, v. 111, n. 44, p. 15810–15815, 4 nov. 2014. Disponível em: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1415219111>. Acesso em: 10 out. 2025.

YE, Wenrui et al. Gestational Diabetes Mellitus and Adverse Pregnancy Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. **BMJ**, p. e067946, 25 maio 2022. Disponível em: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj-2021-067946>. Acesso em: 23 jun. 2025.

YU, Yongfu et al. Maternal Diabetes during Pregnancy and Early Onset of Cardiovascular Disease in Offspring: Population Based Cohort Study with 40 Years of Follow-Up. **BMJ**, p. l6398, 4 dez. 2019. Disponível em: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.l6398>. Acesso em: 28 jan. 2025.

ZHANG, Di; WANG, Xuezhen; LU, Xin-Yun. Adiponectin Exerts Neurotrophic Effects on Dendritic Arborization, Spinogenesis, and Neurogenesis of the Dentate Gyrus of Male Mice. **Endocrinology**, v. 157, n. 7, p. 2853–2869, 1 jul. 2016. Disponível em: <https://academic.oup.com/endo/article/157/7/2853/2422920>. Acesso em: 10 out. 2025.

ZHANG, Yiying et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v. 372, p. 425–432, 1994.

ZHU, Yeyi; ZHANG, Cuilin. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: A Global Perspective. **Current Diabetes Reports**, v. 16, n. 1, p. 7, jan. 2016. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11892-015-0699-x>. Acesso em: 23 jun. 2025.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Seu filho(a) recém-nascido _____ e você _____ estão sendo convidados(as) a participar da pesquisa intitulada "Impacto das Variações do Ambiente Perinatal sobre a Saúde do Recém-Nascido nos Primeiros Seis Meses de Vida" que tem como objetivo principal compreender os efeitos a longo prazo de diferentes eventos ocorridos durante a gestação sobre o crescimento, o comportamento, o metabolismo e o neurodesenvolvimento infantil, assim como a identificação precoce de vulnerabilidade para efeitos deletérios destas variações. O tema escolhido justifica-se pelo número de estudos que têm demonstrado que problemas de saúde ocorridos durante a gestação podem influenciar na saúde do indivíduo.

Para alcançar os objetivos será realizada entrevista no pós-parto do alojamento conjunto e marcaremos 6 encontros com você e seu(a) filho(a), nos quais serão realizadas algumas medidas como peso, estatura, circunferência da cintura e medida das dobras cutâneas sua e do seu bebê, além da coleta de saliva. Serão realizados, também, questionários referentes à condição de saúde e nutrição, como: hábito alimentar, histórico de doenças, condições de moradia, depressão pós-parto, estresse, cuidado materno, entre outros. Todas as medidas citadas não oferecem riscos previsíveis. Os dados de identificação serão confidenciais e os nomes reservados. Caso optar por não participar, você e seu filho(a) não serão prejudicados e, se for identificado algum problema, a partir destas medidas, sendo de seu interesse, encaminharemos para tratamento em um serviço público de saúde. Os dados obtidos serão utilizados somente para este estudo, sendo os mesmos armazenados durante 5 (cinco) anos e após totalmente destruídos (conforme preconiza a Resolução 196/96).

Eu, _____ fui informada:

- da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa;
- de que a minha participação e a do meu é voluntária e terei a liberdade de retirar meu consentimento, a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo para a minha vida pessoal e nem para o atendimento prestado ao meu filho (a);
- da segurança de que eu e meu (a) filho (a) não seremos identificados quando da divulgação dos resultados e as informações serão utilizadas somente para fins científicos do presente projeto de pesquisa;
- de que se existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.
- sobre o projeto de pesquisa e a forma como será conduzido e que em caso de dúvida ou novas perguntas poderei entrar em contato com qualquer integrante do NESCA – Núcleo de Estudos da Criança e do Adolescente pelo telefone (51) 3359 8515 ou no próprio local na Rua Ramiro Barcellos 2350, 11º andar, sala 1132.
- também que, se houverem dúvidas quanto a questões éticas, poderei entrar em contato com Daniel Demétrio Faustino da Silva, Coordenador-geral do Comitê de Ética em Pesquisa do GHC pelo telefone 3357-2407, endereço Av. Francisco Trein 596, 3° andar, Bloco H, sala 11

Declaro que recebi cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, ficando outra via com o pesquisador.

_____ _____

Nome da mãe ou responsável Assinatura

Data ___/____/201_

Marcelo Zubaran Goldani_____ _____

Nome do pesquisador responsável Assinatura

Data ___/____/201_

APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO GERAL PÓS-PARTO



PÓS-PARTO

"IVAPSA"

Identificação:
Prontuário mãe:
Prontuário criança:

Nome do Hospital: _____	NUHOSPITAL___
Data da entrevista: ___/___/___	GDE __/__/__
Entrevistador(a): _____	ENTREV _____
A1) **Nome da mãe:** _____ Endereço: _____ _____ ( ) casa ( ) apartamento Referência / Como chegar: _____ Têm planos para se mudar? Se sim, informações do novo endereço _____ _____ Telefone fixo: ( ) _____ Outros telefones para contato: ( ) _____	
Unidade de Saúde (Pré-natal): _____	
Linha de ônibus: _____	
E-mail: _____	
DADOS PARA CONHECIMENTO DOS GRUPOS DE ESTUDO:	
(1) Diabetes (2) Hipertensão (3) Tabagismo (4) RCIU idiopático (5) Controle	
DADOS GERAIS DA MÃE	
A2) **Qual é sua data de nascimento?** ___/___/___	PNASC ____/___/____
A3) **Cor ou raça da mãe?** Declarada (1) branca (2) preta (3) amarela (4) parda (5) indígena Observada (1) branca (2) preta (3) amarela (4) parda (5) indígena	CORMAED _____ CORMAEO _____
A4) **Cor ou raça do pai?** Declarada (1) branca (2) preta (3) amarela (4) parda (5) indígena Observada (1) branca (2) preta (3) amarela (4) parda (5) indígena (8) NSA (9) IGN	CORPAID _____ CORPAIO _____
A5) **Qual é a idade do pai da criança?** _____ anos completos (777) Não sabe	PIDADE_____
A6) **Quantas pessoas moram na sua casa, incluindo a mãe e criança?** _____	PPESS _____
A7) **Dessas, quantas pessoas são adultas?**_____	PPESSA_____
A8) **Quantos irmãos você tem ou teve?** _____	PIRMA _____
A9) **Qual a sua situação conjugal atual?** (1) Casada ou mora com companheiro (3) Viúva (2) Solteira, sem companheiro ou separada (4) Divorciada	PCONJU _____
A10) **Qual a idade de sua menarca (primeira menstruação)?** _____ anos	PMENAR _____
A11) **Você já engravidou antes?** *SE **NÃO** PULE PARA QUESTÃO **A38**.* (0) Não (1) Sim	PFILHOS_____

A40) **Até que ano da escola você estudou?** Série? ____ Grau? ____	**PESCOL1** _____ **PESCOL2** _____
A41) **Você sabe ler e escrever?** (0) Não (1) Sim	**PLER** _____
A42) **Qual é a sua profissão?** _____	**PPROF** _____
A43) **Qual é a sua ocupação?** _____	**POCUP** _____
A44) **Você trabalha com carteira assinada atualmente?** (0) Não (1) Sim	**PCART** _____
A45) **Até que ano da escola o pai do(a) seu(sua) filho(a) estudou?** Série? ____ Grau? ____ (77) Não sabe	**PASCOL1** _____ **PASCOL2** _____
A46) **Qual é a profissão do pai do(a) seu(ua) filho(a)?** _____ (7) Não sabe	**PAPROF** _____
A47) **Qual é a ocupação do pai do(a) seu(ua) filho(a)?** _____ (7) Não sabe	**PAOCUP** _____
A48) **Ele trabalha com carteira assinada atualmente?** (0) Não (1) Sim (2) Está afastado (7) Não sabe	**PACART** _____
A49) **No mês passado, quanto ganharam as pessoas que moram na sua casa? (incluir renda de trabalho, benefícios ou aposentadoria)**	
Renda: *Pessoa 1: R$ __ __ __ __ __ por mês* *Pessoa 2: R$ __ __ __ __ __ por mês* *Pessoa 3: R$ __ __ __ __ __ por mês* *Pessoa 4: R$ __ __ __ __ __ por mês* *Pessoa 5: R$ __ __ __ __ __ por mês* *TOTAL:_____ (77) Não sabe*	**Benefícios:** *Pessoa 1: R$ __ __ __ __ __ por mês* *Pessoa 2: R$ __ __ __ __ __ por mês* *Pessoa 3: R$ __ __ __ __ __ por mês* *Pessoa 4: R$ __ __ __ __ __ por mês* *Pessoa 5: R$ __ __ __ __ __ por mês* *TOTAL:_____ (77) Não sabe*	**RDRTOTAL** _____ **RDBTOTAL** _____
A50) **Você recebeu indicação para tomar algum SUPLEMENTO de vitamina ou mineral durante a gestação? (exemplos: sulfato ferroso, ácido fólico)** *SE **NÃO** ou **NÃO SABE** PULE PARA QUESTÃO **A57**.* (0) Não (1) Sim		**SUPL** _____
***SE SIM*: outro suplemento não**		
A51) **Qual o suplemento?** - Ferro (0) Não (1) Sim (7) Não sabe (8) NSA - Ácido Fólico (0) Não (1) Sim (7) Não sabe (8) NSA - Outros, qual(is): _____ (0) Não (1) Sim (7) Não sabe (8) NSA		**SUPLF** _____ **SUPLA** _____ **SUPLO** _____ **SUPLQ** _____
A52) **Quando iniciou o uso?** - Ferro (0) Prévio, desde quando? _____ (1) Na gravidez (2) No pós-parto (7) Não sabe (8) NSA - Ácido Fólico (0) Prévio, desde quando? _____ (1) Na gravidez (2) No pós-parto (7) Não sabe (8) NSA - Outro (0) Prévio, desde quando? _____ (1) Na gravidez (2) No pós-parto (7) Não sabe (8) NSA		**SUPLFI** _____ **SUPLFP** _____ **SUPLAI** _____ **SUPLAP** _____ **SUPLOI** _____ **SUPLOP** _____
A53) **Se iniciou durante a gestação, com quantas semanas gestacionais?**		**SUPLFIG** ___ **semanas**

- Ferro _____ semanas (77) Não sabe (88) NSA - Ácido Fólico _____ semanas (77) Não sabe (88) NSA - Outro _____ semanas (77) Não sabe (88) NSA	**SUPLAIG ___ semanas** **SUPLOIG ___ semanas**
A54) **Quando terminou o uso, com quantas semanas gestacionais?** - Ferro ____ semanas (66) Não parou na gestação (77) Não sabe (88) NSA - Ácido Fólico ____ semanas (66) Não parou na gestação (77) Não sabe (88) NSA - Outro ____ semanas (66) Não parou na gestação (77) Não sabe (88) NSA	**SUPLFTG ___ semanas** **SUPLATG ___ semanas** **SUPLOTG ___ semanas**
A55) **A suplementação teve interrupção de uso?** (0) Não (1) Sim (7) Não sabe (8) NSA	**SUPLI____**
SE SIM:	
A56) **Quanto tempo de interrupção?** _____ semanas (77) Não sabe (88) NSA	**SUPLIT____ semanas**
A57) **Está utilizando algum suplemento atualmente?** (0) Não (1) Sim Qual? _____ Vezes por dia: _____	**SUPLPP_____** **SUPLPPQ _____** **SUPLPPV _____**
A58) **Você utilizou algum MEDICAMENTO durante a gestação?** (0) Não (1) Sim *SE **NÃO** ou **NÃO SABE**, PULE PARA QUESTÃO **A62**.*	**MEDG_____**
SE SIM:	

A59) **Nome?**	A60) **Motivo?**	A61) **Início do uso?**	
Med 1 _____ Med 2 _____ Med 3 _____ Med 4 _____ Med 5 _____ (88) NSA	Med 1 _____ Med 2 _____ Med 3 _____ Med 4 _____ Med 5 _____ (88) NSA	Med 1 _____ Med 2 _____ Med 3 _____ Med 4 _____ Med 5 _____ **(em meses)** (88) NSA	**MEDGQ1 _____** **MEDGM1 _____** **MEDGT1 _____** **MEDGQ2 _____** **MEDGM2 _____** **MEDGT2 _____** **MEDGQ3 _____** **MEDGM3 _____** **MEDGT3 _____**

A62) **Você utiliza atualmente algum MEDICAMENTO?** (0) Não (1) Sim *SE **NÃO** ou **NÃO SABE**, PULE PARA QUESTÃO **A66**.*	**MED _____**
SE SIM:	

A63) **Nome?**	A64) **Motivo?**	A65) **Tempo uso?**	
Med 1 _____ Med 2 _____ Med 3 _____ Med 4 _____ Med 5 _____ (88) NSA	Med 1 _____ Med 2 _____ Med 3 _____ Med 4 _____ Med 5 _____	Med 1 _____ Med 2 _____ Med 3 _____ Med 4 _____ Med 5 _____ **(em dias)**	**MEDAQ1 _____** **MEDAM1 _____** **MEDAT1 _____** **MEDAQ2 _____** **MEDAM2 _____** **MEDAT2 _____** **MEDAQ3 _____** **MEDAM3 _____** **MEDAT3 _____**

A66) **Você teve infecção urinária na gestação**? (0) Não (1) Sim	**GIU _____**
A67) **Você teve outras doenças na gestação?** *SE **NÃO** PULE PARA QUESTÃO **A69**.* (0) Não (1) Sim	**GDO _____**
SE SIM:	
A68) **Qual(is) doença(s)?** _____ (88) NSA	**GDOQ _____**

A69) **Você foi hospitalizada na gestação?** *SE **NÃO** PULE PARA QUESTÃO **A72.*** (0) Não (1) Sim	**GHOSP** _____
SE SIM:	
A70) **Quantos dias?** _____ (88) NSA	**GHOSPD** _____ **dias**
A71) **Por qual(is) motivo(s)?** _____ (88) NSA	**GHOSPM** _____
A72) **Como você recebeu e a notícia da sua gravidez?**	**RECMAE** _____
A73) **Como o pai da criança recebeu a notícia da sua gravidez?**	**RECPAI** _____
A74) **Sua gestação foi planejada?** *SE **NÃO** PULE PARA QUESTÃO **A75.*** (0) Não (1) Sim	**PLAN** _____
SE SIM:	
Intenção ou objetivo de engravidar: (0) Não (1) Sim (8) NSA	**PLAN1**_____
Cessação de método anticoncepcional: (0) Não (1) Sim (8) NSA	**PLAN2**_____
Concordância do parceiro: (0) Não (1) Sim (8) NSA	**PLAN3**_____
Momento adequado com relação a estilo/estágio de vida: (0) Não (1) Sim (8) NSA	**PLAN4**_____
A75) **Sua gestação foi por concepção assistida (artificial)?** (0) Não (1) Sim *SE **NÃO** PULE PARA QUESTÃO **A77.***	**PCAS**_____
SE SIM:	
A76) **Qual foi o método?** (0) Inseminação Intra-Uterina (1) Fertilização in vitro (8) NSA	**PCASM**_____
A77) **Você já fumou ou fuma cigarros de tabaco?** *SE **NÃO** PULE PARA QUESTÃO **A85.*** (0) Não, nunca fumou (1) Sim, já fumou (2) Sim, fuma atualmente	**TAB**_____
SE JÁ FUMOU OU FUMA:	
A78) **Por quanto tempo fumou ou fuma?** _____ meses (88) NSA	**TABT** _____ **meses**
A79) **Quantos cigarros você fumava ou fuma por dia?** _____ cigarros (88) NSA	**TABQ** _____ **cigarros**
A80) **Se parou de fumar, quanto tempo antes de engravidar?** ____meses (88) NSA	**TABP** _____ **meses**
A81) **Usa ou usou na gestação medicações específicas para parar de fumar?** (0) Não (1) Sim	**TABM** _____
SE SIM:	
A82) **Qual(is) tipo(s) de tratamento(s)?** (0) Medicação via oral (1) Goma de mascar (2) Adesivo (3) Outro (8) NSA	**TABMQ** _____
A83) **Se iniciou durante a gestação, com quantas semanas?**___ semanas (88) NSA	**TABMI**_____ **semanas**
SE TEVE OUTROS FILHOS:	
A84) **Fumou na gestação anterior?** (0) Não (1) Sim (88) NSA	**TABGA**_____
A85) **Há alguém que fuma na sua casa (exceto a mãe)?** (0) Não (1) Sim *SE **NÃO** PULE PARA QUESTÃO **A87.***	**TABC**_____
SE SIM:	
A86) **Quantas pessoas em sua casa atualmente fumam (exceto a mãe)?** Número de pessoas _____ (88) NSA	**TABCP**_____
A87) **Sua mãe fumou na sua gestação?**	**TABMG**_____

(0) Não (1) Sim (7) Não sabe	
DADOS DA ALIMENTAÇÃO DA MÃE	
A88) **Você já recebeu alguma orientação de como se alimentar?** (0) Não (1) Sim *SE **NÃO** PULE PARA A QUESTÃO **A91**.*	**PORI**_____
SE SIM:	
A89) **Essa orientação ocorreu:** (1) Antes de engravidar (2) Durante a gestação (3) opções 1 e 2 (8) NSA	**PORIM**_____
A90) **De quem recebeu a orientação?** _____ (8) NSA	**PORIQ**_____
DADOS GERAIS DA CRIANÇA	
A91) **A criança já tem nome?** *SE **NÃO** PULE PARA A QUESTÃO **A93**.* (0) Não (1) Sim	**CRNOME**_____
SE SIM:	
A92) **Qual o nome da criança?** _____ (88) NSA	**NOMECR**_____
A93) **Sexo?** (0) Feminino (1) Masculino	**CSEX**_____
A94) **Data de nascimento?** _____/_____/_____	**CRDN** ___/___/___
A95) **Número da Declaração de Nascido Vivo (DN)?** _____	**NUDN**_____
A96) **Peso ao nascer?** _____ gramas	**PESOCR**_____ **g**
A97) **Comprimento ao nascer?** _____ cm	**COMPCR** _____ **cm**
A98) **Perímetro cefálico?** _____ cm	**PCCR** _____ **cm**
A99) **Apgar1?** _____	**APGAR1**_____
A100) **Apgar5?** _____	**APGAR5**_____
A101) **Tipo de parto?** (1) Cesárea (2) Vaginal (3) Fórceps	**CTPART**_____
A102) **Teve mecônio (prontuário)?** (0) Não (1) Sim (6) Não tem no prontuário	**MECO**_____
A103) **Hora que a criança nasceu?** _____	**HRNASC**_____
A104) **A criança mamou no primeiro dia de vida?** (0) Não (1) Sim	**MAMOD1**_____
SE NÃO MAMOU NO PEITO:	
A105) **O que recebeu?** (0) Solução glicosada via oral (1) Soro glicosado endovenoso (2) Fórmula 1º Semestre (3) Outro, qual?_____ (7) Não sabe (8) NSA	**MAMO** _____ **MAMOQ** _____
A106) **Quantos minutos após nascer a criança mamou no peito pela primeira vez?** _____ minutos (5555) mamou após 1º dia (8888) NSA	**HRMAMO** _____
A107)** Peso de nascimento da mãe?* _____gramas*** ***(7777) Não sabe***	**PNM**_____ **g**
A108) **Qual era seu peso antes de engravidar?** _____ kg (7777) Não sabe	**PESOAG** _____ **kg**
A109) **Qual foi seu peso no final do 1º trimestre?**_____ kg (7777) Não sabe	**PESO1T** _____ **kg**
A110) **Qual foi seu peso no final do 2 º trimestre?**_____ kg (7777) Não	**PESO2T** _____ **kg**

sabe	
A111) **Qual era o peso antes do parto?**_____ kg (7777) Não sabe	**PESOAP**_____ **kg**
A112) **Qual era a altura antes do parto?**_____ cm (7777) Não sabe	**ASLTAP** _____ **cm**
A113) **Data da última menstruação?** ___/___/____ (66) Não tem na carteirinha	**DUM** ___/___/____
A114) **Ecografias: peso e comprimento fetal aproximado (prontuário)** 1º Peso: _____ gramas 2º Peso:_____ 3º Peso: _____ 1º Comprimento: _____ cm 2º Compr.:_____ cm 3º Compr.: _____cm Data Eco 1º TRI: __/__/__ Data Eco 2º TRI: __/__/__ Data Eco 3º TRI: __/__/__ 1° IG: _____ 2° IG: _____ 3° IG: _____ (8) NSA (8) NSA (8) NSA	**ECOP1**_____**g** **ECOC1**_____**cm** **ECOD1**__/___/____ **ECOIG1** _____ **ECOP2**_____**g** **ECOC2**_____**cm** **ECOD2**__/___/____ **ECOIG2** _____ **ECOP3**_____**g** **ECOC3**_____**cm** **ECOD3**__/___/____ **ECOIG3** _____
A115) **Peso da placenta (prontuário)?** _____ gramas (66) Não tem esse dado	**PESOPL** _____ **g**
A116) **Data da primeira consulta do pré-natal?** _____/_____/_____ IG: _____ (66) Não tem na carteirinha	**PCPN**___/___/____ **PCPNIG**_____
A117) **Data da última consulta do pré-natal?** _____/_____/_____ IG: _____ (66) Não tem na carteirinha	**UCPN** ___/___/___ **UCPNIG**_____
A118) **Número de consultas pré-natais?** _____ (66) Não tem na carteirinha	**NCPN**_____
A119) **Primeiro nível de PAS e PAD aferido em consulta pré-natal?** _____mmHg x _____ mmHg (66) Não tem na carteirinha Data: ___/___/___ IG: _____	**PPASPN**_____ **PPADPN**_____ **DPPA** ___/___/____ **IGPPA**_____
A120) **Último nível de PAS e PAD aferido em consulta pré-natal?** _____mmHg x _____ mmHg (66) Não tem na carteirinha Data: ___/___/___ IG: _____	**UPASPN**_____ **UPADPN**_____ **DUPA**___/___/____ **IGUPA**_____
EXAMES LABORATORIAIS DA MÃE	
A121) **Últimos exames laboratoriais (prontuário e carteira da gestante)?** **Colocar 66 se não tem dado** Tipo sanguíneo da mãe _____ Fator Rh _____ Hematócrito _____ % Hemoglobina _____ g/dl Eritrócito _____ milhões/ul Leucócitos Totais _____ Plaquetas _____ul Tempo de Tromboplastina Parcial _____ s Tempo de Protrombina _____ s RNI _____ VDRL (0) Não reagente (1) Reagente (2) Inconclusivo HBSAg (0) Não reagente (1) Reagente (2) Inconclusivo Toxoplasmose IgM (0) Não reagente (1) Reagente (2) Inconclusivo Toxoplasmose IgG (0) Não reagente (1) Reagente (2) Inconclusivo Rubéola (0) Não reagente (1) Reagente (2) Inconclusivo Citomegalovirose (0) Não reagente (1) Reagente (2) Inconclusivo Glicose em jejum _____ mg/dl do primeiro trimestre Glicose em jejum _____ mg/dl do segundo trimestre Glicose em jejum _____ mg/dl do terceiro trimestre	**SABO**_____ **FRH**_____ **HEMT** _____ **HEMG**_____ **ERIT**_____ **LEUT**_____ **PLAQ** **TTP**_____**T** **P**_____ **RNI**_____ **VDRL**_____ **VHB**_____ **TOXOM**_____ **TOXOG**_____ **RUB**_____ **CMV**_____

TTG 75g (jejum) _____ mg/dl TTG (2h após) _____ mg/dl Colesterol HDL _____ mg/dl Colesterol LDL _____ mg/dl Triglicerídeos _____ mg/dl Colesterol Total _____ mg/dl Aspartato-aminotransferase (TGO) _____ U/L Transaminase glutâmica pirúvica (TGP) _____ U/L Bilirrubina Total _____ mg/dl Ferritina _____ ng/ml Ácido Fólico _____ ng/dl T4 _____ mcg/100ml TSH _____ microUI/ml Creatinina _____ mg/dl Uréia _____ mg/dl Exame qualitativo de urina (0) Não realizou (1) Realizou Urocultura (0) Negativa (1) Positivo Parasitológico de fezes (0) Negativo (1) Positivo Citopatológico - Colo do Útero (0) Negativo (1) Positivo Hemoglobina glicada _____	**GLI1**_____ **GLI2**_____ **GLI3**_____ **TTG1**_____ **TTG2**_____ **HDL**_____ **LDL**_____ **TRIG**_____ **COLT**_____ **TGO**_____ **TGP**_____ **BILIT**_____ **FERR**_____ **ACO**_____ **T4**_____ **TSH**_____ **CREA**_____ **UREIA**_____ **EQU**_____ **URO**_____ **ECF**_____ **CP**_____ **HBGLIC**_____
QUESTIONÁRIOS ESPECÍFICOS – GRUPOS	
DOENÇA HIPERTENSIVA	
B1) **Qual a classificação de sua hipertensão (prontuário)?** (1) Pré-eclâmpsia (2) Hipertensão crônica (3) Eclâmpsia (4) Pré-eclâmpsia superposta à HC (5) Hipertensão gestacional (8) NSA	**HIP** _____
SE DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSÃO CRÔNICA (HC):	
B2) **Quando teve o diagnóstico?** _____ anos (88) NSA	**HIPDG** _____ **anos**
SE POSSUI HIPERTENSÃO GESTACIONAL, PRÉ-ECLÂMPSIA OU ECLÂMPSIA	
B3) **Com quantas semanas gestacionais a HAS foi diagnosticada?** _____ semanas (88) NSA	**HIP** _____ **semanas**
B4) **Maior nível de PAS na internação?** _____ mmHg Data: _____/_____/_____	**PAS** ___ **PASD**___/___/___
B5) **Maior nível de PAD na internação?** _____ mmHg Data: _____/_____/_____	**PAD** ___ **PADD**___/___/___
B6) **Usou medicações específicas para a hipertensão na gestação?** (0) Não (1) Sim *SE **NÃO** PULE PARA QUESTÃO **B10**.*	**HIPM**_____
SE SIM:	
B7) **Qual(is)?** _____ _____ (88) NSA	**HIPMQ**_____
B8) **Se iniciou durante a gestação, com quantas semanas?**____ semanas (88) NSA	**HIPMI**_____ **semanas**
B9) **Se parou durante a gestação, com quantas semanas?**_____ semanas (88) NSA	**HIPMP**_____ **semanas**
SE TEVE OUTROS FILHOS:	
B10) **Teve hipertensão na gestação anterior?** *SE **NÃO** PULE PARA QUESTÃO **B13**.* (0) Não (1) Sim (8) NSA	**HIPAN**_____
SE SIM:	
B11) **Qual era a classificação de sua hipertensão?** (1) Pré-eclâmpsia (2) Pré-eclâmpsia superposta à HC (3) Eclâmpsia (4) Hipertensão crônica-HC (5) Hipertensão gestacional (8) NSA	**HIPANQ**_____

B12) **Qual(is) a(s) medicação(ões) que utilizava?** _____ _____ (88) NSA	**HIPANM**_____
B13) **Possui histórico familiar de hipertensão?** *SE **NÃO** PULE PARA QUESTÃO **B15.*** (0) Não (1) Sim (7) Não sabe	**HIPHF**_____
SE SIM:	
B14) **Qual o parentesco?** (1) Mãe (2) Pai (3) Irmãos (4) Irmãs (5) Avós Maternos (6) Avós Paternos (7) Primos (8) Tios (88) NSA	**HIPHFQ**_____
B15) **Sua mãe teve hipertensão na sua gestação?** (0) Não (1) Sim (7) Não sabe	**HIPMM**_____
DIABETES	
D1) **Qual a classificação de sua diabetes (prontuário)?** (1) DM1 (2) DM2 (3) Diabetes Gestacional (DMG)	**DMCL** _____
SE DIAGNÓSTICO DE DM1 ou DM2:	
D2) **Quando teve o diagnóstico?** _____ anos (88) NSA	**DMD** _____ **anos**
SE POSSUI DIABETES GESTACIONAL (DMG):	
D3) **Com quantas semanas gestacionais a DMG foi diagnosticada?** _____ semanas (88) NSA	**DMGDG** _____
SE TEVE OUTROS FILHOS:	
D4) **Em gestações anteriores alguma vez você apresentou diabetes?** (0) Não (1) Sim (8) NSA	**DMGANT** _____
SE SIM:	
D5) **Em quantas gestações?**_____ (88) NSA	**DMGANTQ** _____
D6) **A diabetes persistiu após o parto?** (0) Não (1) Sim (8) NSA	**DMGANTP** _____
SE SIM:	
D7) **A diabetes persistiu por quanto tempo?** _____ meses (555) Nunca mais normalizou (888) NSA	**DMGANTPT** _____
D8) **Que tipo de tratamento foi indicado para o diabetes nesta gestação?** (0) nenhum tratamento (1) dieta (2) atividade física (3) insulina (4) hipoglicemiante oral (5) Outros: _____	**DMTRAT** _____ **DMTRATO** _____
SE HIPOGLICEMIANTE OU INSULINA:	
D9) **Qual(is) medicação(ões)?** _____ (88) NSA	**DMTRATQ** _____
D10) **Dose(s)** _____ (88) NSA	**DMTRATD** _____
D11) **Você seguiu o tratamento recomendado?** (0) Não (2) Às vezes (1) Sim, durante toda a gestação desde o momento do diagnóstico	**DMTRATR** _____
SE NÃO OU ÁS VEZES:	
D12) **Por qual(is) motivo(s)?** _____ (88) NSA	**DMTRATRM** _____
D13) **Quantas vezes, nesta gestação, você foi internada para controle glicêmico?** Número de vezes: _____	**DMCGI** ____
SE FOI INTERNADA:	
D14) **Por quanto tempo?** _____ (88) NSA	**DMCGP** ___ **dias**
D15) **Durante a gestação você fazia controle da sua glicemia?** (0) Não (1) Sim	**DMCG** _____
SE SIM:	
D16) **Qual o método que utilizava no controle da sua glicemia?** (1) Fita-teste (2) Exame Laboratorial (3) Ambas (8) NSA	**DMCGM** _____
D17) **Com que freqüência monitorava sua glicemia?**	**DMCGMF**

_____ (88) NSA	_____semana
D18) **Você possui histórico familiar de diabetes?** (0) Não (1) Sim (7) Não sabe	**DMHF** _____
SE SIM:	
D19) **Qual o parentesco?** (1) Mãe (2) Pai (3) Irmãos (4) Irmãs (5) Avós Maternos (6) Avós Paternos (7) Primos (8) Tios (88) NSA	**DMPAR** _____

CONDIÇÕES DE HABITAÇÃO

A118) **De qual material a maioria das paredes de sua moradia é constituída?** (0) Tijolo (1) Tábua (madeira) ou taipa (2) Concreto ou cimento (3) Outro Qual? _____	**MATPAR** _____
A119) **De qual material a maioria do piso de sua moradia é constituído?** (0) Cerâmica ou cimento (1) Tábua (madeira) (2) Terra ou barro (3) Carpete (4) Outro Qual? _____	**MATPISO**_____
A120) **Na sua casa tem manchas de umidade na parede ou no teto?** (0) Não (1) Sim	**MOFO** _____
A121) **De onde vem a água usada na sua habitação?** (0) Canalização interna (1) Ponto de água externo (2) Outro Qual? _____	**AGUAHAB** _____
A122) **Na sua casa tem encanação para esgoto?** (0) Não (1) Sim	**ESGHAB** _____
A123) **Onde está situado o banheiro que é utilizado por você e pelas pessoas da sua casa?** (0) Dentro de casa (1) Fora de casa	**BANHAB** _____
COLETA DE MATERIAIS	
A124) **Conseguiu realizar a coleta de saliva da mãe?** (0) Não, motivo? _____ (1) Sim	**SALIVM** _____
A125) **Conseguiu realizar a coleta de leite?** (0) Não, motivo? _____ (1) Sim	**LEITEM** _____
A126) **Conseguiu realizar a coleta de saliva da criança?** (0) Não, motivo? _____ (1) Sim	**SALIVC** _____

Critério de Classificação Econômica Brasil ABIPEME (ABEP, 2010)

Abaixo, marcar um X sobre o número de itens de cada eletrodoméstico existente na casa em que a gestante mora:

Posse de itens:

		Quantidade de itens			
Itens	**Não tem**	**1**	**2**	**3**	**4**
Televisão em cores	0	1	2	3	4
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	4	5	6	7
Automóvel (carro ou moto)	0	4	7	9	9
Empregada mensalista	0	3	4	4	4
Máquina de lavar	0	2	2	2	2
Videocassete/DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	4	4	4	4
Freezer*	0	2	2	2	2

***Aparelho independente ou parte da geladeira duplex**

Nomenclatura antiga	**Nomenclatura atual**	**Pontos**	
Analfabeto/Primário incompleto	Analfabeto/até 3ª série fundamental	0	
Primário completo/Ginasial incompleto	4ª série fundamental	1	Pontuação Mínima: 0
Ginasial completo/Colegial incompleto	Fundamental completo	2	
Colegial completo/Superior incompleto	Médio completo	4	Pontuação Máxima: 46
Superior completo	Superior completo	8	

Grau de instrução do chefe da família:

AGENDAMENTO:

Próxima entrevista: 7 dias de vida da criança

Dia: ____ / ____ / ____

Horário: _____

Local: Domicílio

APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO SEGUIMENTO (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - responsáveis

Nº do projeto GPPG ou CAAE_____

Título do Projeto: - Impacto das Variações do Ambiente Perinatal sobre a Saúde da Criança nos Primeiros Cinco Anos de Vida

Você e o seu filho (a) estão sendo convidados a participar de um seguimento ao projeto que você já participou previamente intitulado como "Impacto das Variações do Ambiente Perinatal sobre a Saúde do Recém-Nascido", referente ao desenvolvimento do seu filho (a) nos primeiros seis meses de vida. Nessa nova pesquisa, o objetivo é avaliar diferentes fatores que podem influenciar no desenvolvimento do seu filho (a) nos primeiros cinco anos de vida. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Grupo de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), responsável pela primeira etapa do estudo. Se você concordar com a participação na pesquisa, os procedimentos envolvidos são os seguintes:

1. Responder questionários referentes a você e a criança, com medidas de peso, altura, circunferência da cintura, circunferência braquial e dobras cutâneas, seguido de avaliação de composição corporal (bioimpedância).
2. Avaliação de atividade motora da criança, o que envolve pequenas corridas, saltos, interações com bola.
3. Filmagem de 10 minutos da sua interação com o seu (a) filho (a), que será registrado em vídeo através de uma câmera.
4. Haverá, também, a coleta de seis mililitros de sangue da criança (menos que uma colher de sopa) para avaliação de gordura, açúcar, ferro, no sangue, entre outros.
5. Coleta de saliva do responsável e da criança para análise de fatores genéticos.
6. Avaliação da função pulmonar de seu filho (a) através do exame de espirometria, o qual envolve manobras de expiração.

Todos os procedimentos têm previsão de duração de um único turno (aproximadamente 5 horas) e haverá a oferta de lanche no início do período de avaliação. Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são mínimos aos participantes. Na antropometria, poderá haver um leve desconforto causado pela aferição das dobras cutâneas. Em relação a bioimpedância, o teste poderá causar alguns cuidados causados pela restrição alimentar prévia de cafeína e bebidas alcoólicas (24 horas) e jejum alimentar (4 horas), abstenção da prática de atividade física (8 horas), não ingestão de medicamentos analgésicos e diuréticos (24 horas), anteriores à realização do exame. Nos testes de avaliação motora poderão ocorrer desconfortos por conta da intensa movimentação (corrida, pulo, saltos). Na medida da espirometria, poderá haver um cansaço leve em função da aplicação do teste. Sobre os materiais biológicos a coleta de amostra salivar poderá causar um leve desconforto aos participantes, pela raspagem na boca. A coleta de poderá causar sensação de dor, e desconforto no local, com presença ou não de mancha roxa (hematoma) que deverá desaparecer em alguns. Entretanto, a pesquisa contará com coletadores treinados para tais procedimentos. Além disso, a pesquisa poderá oferecer um desconforto causado pelo tempo de aplicação dos questionários.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - responsáveis

A pesquisa não traz nenhum benefício direto sendo sua participação e de seu filho (a) totalmente voluntária. A pesquisa fornecerá resultados do teste nutricional (bioimpedância), podendo ser identificado déficit nutricional. A coleta de saliva poderá identificar algumas alterações genéticas que podem antecipar predisposição a algumas doenças. A amostra sanguínea avaliará diversos fatores podendo alertar sobre alguma doença da criança.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar a participação, ou ainda, retirar a autorização após a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante da pesquisa recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e não haverá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, porém, haverá ressarcimento das despesas de transporte da visita ao hospital para realização dos testes, cujos custos serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, os nomes não aparecerão na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Juliana Rombaldi Bernardi ou com o pesquisador responsável Marcelo Zubaran Goldani pelo telefone 51-3359-6357 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e seu responsável e outra para os pesquisadores.

_____
Nome do participante da pesquisa:

_____
Assinatura (*se aplicável*)

_____
Nome do responsável

_____
Assinatura

_____
Nome do pesquisador que aplicou o Termo

_____
Assinatura

Local e Data: _____