

Influência do crescimento intrauterino restrito sobre a evolução nutricional e crescimento de recém-nascidos pré-termo até a alta hospitalar

Intrauterine growth restriction influence on the nutritional evolution and growth of preterm newborns from birth until discharge

Igor Tadeu da Costa¹, Cléa Rodrigues Leone²

RESUMO

Objetivo: Analisar o crescimento de recém-nascidos pré-termo (RNPT) com crescimento intrauterino restrito (CIUR) do nascimento até a alta hospitalar.

Métodos: Coorte de RNPT provenientes de gestação única, com idade gestacional (IG) de 30 a 34 semanas, Apgar de cinco minutos >6, sem risco infeccioso perinatal e sem malformações. Grupos de estudo: I: CIUR (índice de Kramer=peso ao nascer/peso P50<0,85); II: sem CIUR. Analisaram-se: peso (P), comprimento (C), perímetro cefálico (PC) e índice de massa corpórea (IMC) ao nascimento e à alta ou com 40 semanas de IG corrigida. Análise estatística: comparação de médias (teste *t* de Student e *t* pareado), teste do qui-quadrado, correlação de Pearson e regressão linear, sendo significativa $p<0,05$.

Resultados: Ao nascimento, houve diferença ($p<0,0001$) da antropometria entre os 24 RNPT do Grupo I (P=1192g, E=37,7cm, PC=26,9cm) e os 27 do Grupo II (P=2081g, E=43,2cm, PC=30,9cm). À alta, o peso no Grupo II era mais elevado ($p=0,03$), enquanto C, PC e IMC não diferiram. Do nascimento à alta, P, C e PC aumentaram nos dois grupos. O IMC aumentou de forma significativa entre o nascimento e o termo apenas no Grupo I ($p<0,0001$). Obteve-se correlação inversa entre IMC ao nascimento e diferença do IMC (alta-nascimento): $r=-0,79$ ($p<0,0001$) no grupo com CIUR.

Conclusões: CIUR ao nascimento associou-se à elevação do IMC até a alta, que se correlacionou inversamente com o IMC ao nascer, o que sugere um risco maior de obesi-

dade futura nos RNPT com maiores déficits de peso em relação ao comprimento ao nascimento, se essa tendência se mantiver.

Palavras-chave: nutrição do lactente; recém-nascido; retardo do crescimento fetal.

ABSTRACT

Objective: Analyze the growth of intrauterine growth restricted (IUGR) preterm newborns infants (PTNB) from birth until hospital discharge.

Methods: Cohort study of PTNB from single gestations with gestational age of 30 to 34 weeks, Apgar score at five minutes >6, without perinatal infectious risk and/or malformations. Patients were divided into two groups. Group I: PTNB with IUGR (Kramer index: birth weight/weight at 50th percentile <0,85); Group II: PTNB without IUGR. Weight (W), length (L), head circumference (HC) and body mass index (BMI) were evaluated at birth and at 40 weeks corrected GA or discharge. Statistical analysis included Student *t* test paired *t* test, chi-square test, Pearson's correlation and linear regression, being significant $p<0.05$.

Results: At birth, anthropometric significant differences ($p<0.0001$) were seen between the 24 Group I PTNB (W=1192g, L=37.7cm, HC=26.9cm) and the 27 Group II infants (W=2081g, L=43.2cm, HC=30.9cm). At discharge, Group II PTNB were heavier ($p=0.03$), but L, HC and BMI

Instituição: Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

¹Aluno do Programa de Iniciação Científica do Departamento de Pediatria da FMUSP, São Paulo, SP, Brasil

²Professora-associada do Departamento de Pediatria da FMUSP e coordenadora da Área Técnica de Saúde da Criança e do Adolescente da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Endereço para correspondência:

Cléa Rodrigues Leone
Alameda Itu, 433, apto. 42
CEP 01421-000 – São Paulo/SP
E-mail: clearleone@uol.com.br

Recebido em: 4/8/08

Aprovado em: 6/10/08

were similar between groups. From birth until discharge, the W, L and HC increased in both groups. BMI increased from birth to discharge only in Group I ($p < 0.0001$), with a negative correlation between BMI at birth and the BMI difference between birth and discharge ($r = -0.79$; $p < 0.0001$).

Conclusion: IUGR at birth was associated to significant BMI increase until discharge, which was inversely correlated to birth BMI, suggesting a higher risk of future obesity in these infants if this trend persists throughout infancy and childhood.

Key-words: infant nutrition; infant, newborn; fetal growth retardation.

Introdução

A identificação ao nascimento de recém-nascidos (RN) com crescimento intrauterino restrito (CIUR) tem sido objeto de muitos estudos, embora ainda não se disponha de um indicador precoce validado para esse fim. A necessidade dessa identificação decorre da observação de maior morbidade e mortalidade nesses RN, além da maior chance de desenvolvimento de doenças crônicas na vida adulta, como diabetes tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, obesidade e doenças cardiovasculares⁽¹⁻⁵⁾.

Dentre as causas de CIUR, definido como a expressão incompleta do potencial genético do crescimento fetal de cada indivíduo, particularmente as restrições nutricionais e de oxigenação durante a vida fetal desencadeiam o desenvolvimento de mecanismos que garantem a sua sobrevivência nesse meio intrauterino adverso. Dentre essas adaptações, as metabólicas irão “programar” o feto para a economia de energia e deposição de gordura^(6,7). Por outro lado, durante o período neonatal, uma maior oferta nutricional e a ocorrência de *catch-up* de crescimento nos primeiros meses pós-termo poderão aumentar o risco de desenvolvimento de obesidade e das demais manifestações da síndrome metabólica ao longo do tempo^(8,9).

Constituem exemplos clássicos dessa associação os estudos epidemiológicos dos nascidos após períodos de intensa restrição nutricional, como o ocorrido na Holanda em 1944-1945⁽¹⁰⁾, bem como pesquisas em modelos experimentais⁽²⁾. Nesse sentido, o estudo de coorte longitudinal de Avon (Alspac), no Reino Unido, que incluiu RN de termo, detectou a ocorrência de *catch-up* entre o nascimento e os dois anos de idade em neonatos com menor peso e comprimento ao nascimento. Essa fase de crescimento acelerado relacionou-se

a maior peso, estatura e índice de massa corpórea (IMC) aos cinco anos de idade⁽¹¹⁾, evidenciando a importância do padrão de crescimento precoce nessa evolução.

Considerando-se os dados existentes na literatura que indicam maior suscetibilidade ao desenvolvimento de obesidade na vida pós-neonatal dos RN com CIUR, sendo o *catch-up* precoce um possível fator acelerador desse processo, torna-se importante analisar a evolução nutricional e o crescimento no período neonatal de RN com CIUR. Isso parece especialmente significativo em recém-nascidos pré-termo (RNPT) com CIUR, que apresentam um padrão de crescimento pós-natal acelerado, na tentativa de alcançar canais de crescimento mais próximos aos das medianas populacionais. Nesse grupo, o risco futuro poderá ser ainda maior do que o de nascidos a termo. O presente estudo tem por objetivo analisar, em RNPT com CIUR, as características da evolução e crescimento pós-natal desde o nascimento até a alta da Unidade Neonatal.

Métodos

Trata-se de um estudo de coorte de uma amostra sequencial de conveniência dos RNPT com idade gestacional entre 30 e 34 semanas, admitidos no Berçário Anexo à Maternidade do Serviço de Pediatria Neonatal e Intensiva do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 1º de janeiro de 2004 a 31 de maio de 2005. Os dados para a análise foram obtidos retrospectivamente, a partir dos registros nos respectivos prontuários dos RNPT incluídos no estudo. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da instituição.

Os critérios de seleção foram: idade gestacional entre 30 e 34 semanas, fetos únicos, Escore de Apgar de cinco minutos maior do que 6 e ausência de risco infeccioso perinatal. Foram excluídos aqueles com malformações congênitas. Os RN selecionados foram divididos em dois grupos de estudo: Grupo I com CIUR e Grupo II sem CIUR.

Em cada grupo foram analisados os dados antropométricos (peso, comprimento, perímetro cefálico, índice de Kramer e índice de massa corpórea - IMC) ao nascimento e com 40 semanas de idade gestacional corrigida e/ou alta hospitalar, condições de nascimento, além da evolução nutricional e o crescimento.

A avaliação da idade gestacional definitiva baseou-se na informação materna se esta diferisse da determinada pelo ultrassom realizado até 20 semanas de gestação em até duas

semanas. Na ausência de ultrassom, a informação materna confirmava a idade gestacional se houvesse uma diferença em até duas semanas da idade gestacional avaliada pelo método *New Ballard*. Nas demais situações, o método *New Ballard* indicou a idade gestacional definitiva.

O diagnóstico de crescimento intrauterino restrito baseou-se na presença de uma relação entre peso de nascimento e peso estimado no percentil 50 para cada idade gestacional (índice de Kramer) inferior a 0,85⁽¹²⁾. Os valores de referência para o peso no percentil 50 foram os da Curva de Crescimento Intrauterino de Ramos⁽¹³⁾.

As medidas antropométricas foram avaliadas da seguinte forma:

- peso: medida realizada ao nascimento em balança com precisão de 5g;
- comprimento: medido em antropômetro de madeira (calibrado em mm), tendo uma parte fixa colocada na posição cefálica e outra móvel, na posição dos pés;
- perímetro cefálico: mensurado com fita métrica inextensível, passando-a pela região acima dos sulcos supraorbitários e pela região mais saliente do osso occipital;
- índice de massa corpórea: calculado por meio da razão entre o peso (em kg) e o quadrado do comprimento em metros⁽¹⁴⁾.

A evolução nutricional foi avaliada por meio da determinação de:

- perda máxima de peso (PMaxP): considerada como o valor correspondente à percentagem do peso de nascimento do menor peso alcançado nos primeiros dez dias de vida;
- idade na qual ocorreu a PMaxP;
- tempo para recuperar o peso de nascimento: avaliado em dias;
- ganho de peso (GP em g/kg/d): média de ganho de peso por kg/dia nos sete dias seguintes ao menor peso alcançado;
- tipo de alimentação que os pacientes estavam recebendo à alta: aleitamento materno ou fórmula.

As médias obtidas em cada grupo foram comparadas pelo teste *t* de Student e, quando as suposições de normalidade do teste não foram satisfeitas, utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Para as comparações de médias entre o nascimento e a alta, o teste *t* pareado foi o escolhido. A comparação de proporções empregou o teste exato de Fischer ou o qui-quadrado e, para as análises de correlação, o índice de correlação de Pearson. Também se realizou a análise de regressão linear entre parâmetros de nascimento e IMC no momento da alta. Foram considerados estatisticamente significantes os valores de $p < 0,05$.

Resultados

Foram selecionados 158 RNPT entre 30 a 34 semanas de idade gestacional: 122 nascidos em 2004 e 36 nascidos entre janeiro e maio de 2005, dos quais foi possível levantar os dados de 103 RN no Departamento de Arquivo Médico da instituição por dificuldades locais desse serviço. Desses 103 prontuários, 50 casos obedeciam aos critérios de inclusão e 53 foram excluídos por apresentarem risco de infecção perinatal, por se tratarem de gemelares ou por inconsistência de informações quanto à idade gestacional.

Quanto às características maternas, no Grupo I a idade média foi de $26,8 \pm 6,8$ anos, todas frequentaram o pré-natal, apenas duas não tinham patologias e 15 (62,5%) apresentaram hipertensão arterial na gestação. No Grupo II, a idade média foi de $27,9 \pm 7,5$ anos, quatro não frequentaram o pré-natal, 13 (48%) apresentaram patologias e apenas uma, hipertensão arterial. Os resultados referentes às características dos recém-nascidos, sua evolução ponderal e antropométrica encontram-se nas Tabelas 1, 2 e 3. Quanto ao aleitamento materno (Tabela 2), sua frequência foi semelhante nos dois grupos, o que não permitiu a análise da influência desse fator sobre a evolução dos neonatos.

As análises de correlação evidenciaram existência de correlação inversa entre o IMC ao nascimento e sua variação

Tabela 1 – Características dos recém-nascidos pré-termos ao nascimento, segundo os grupos de estudo

	Grupo I (n=24)	Grupo II (n=26)	<i>p</i>
Peso ao nascer (g)	1160±269	2081±321	<0,0001
Idade gestacional (semanas)	31,9±1,3	32,7±0,9	<0,0001
Sexo (M:F)	1:2	2,2:1	
Parto cesariana	22/24(91,6%)	14/26(57,8%)	0,004
Apgar primeiro minuto ≤3	3/24 (12,5%)	2/26 (7,7%)	0,66
Apgar quinto minuto ≤5	2/24 (8,3%)	–	0,22

Tabela 2 – Evolução ponderal dos recém-nascidos pré-termo, segundo os grupos de estudo

	Grupo I (n=24)	Grupo II (n=26)
PMaxP(%)	11±4	12±7
Idade (dias)	5,7±2,5	5,7±2,6
Tempo de recuperação (dias)	10,6±6	12,2±6,5
Ganho de peso (g/kg/d)	11,5±5,7	9,3±3,3
Aleitamento materno	21/24 (87,5%)	23/26 (88,4%)

PMax: porcentagem do peso de nascimento do menor peso nos primeiros dias de vida.

Tabela 3 – Medidas antropométricas dos recém-nascidos pré-termo ao nascimento e à alta, segundo os grupos de estudo

	Grupo I (n=24)	Grupo II (n=26)	p
Nascimento			
Peso (g)	1160,4±268,9	2081,5±321	<0,0001
Comprimento (cm)	37,2±3,3	43,2±2	<0,0001
Perímetro cefálico (cm)	26,5±1,8	30,9±1,6	<0,0001
IMC	8,2±1	11,1±1	<0,0001
Alta			
Peso (g)	1956,8±399*	2301,8±519**	0,01
Comprimento (cm)	43,0±2,1*	44,7±2,5***	0,05
Perímetro cefálico (cm)	32,6±1,4*	32,0±1,2****	0,16
IMC	10,9±0,7*	11,3±1,4	0,19

alta versus nascimento: Grupo I:*p<0,0001; Grupo II:**p=0,024, ***p=0,002, ****p=0,0002; IMC: índice de massa corpórea.

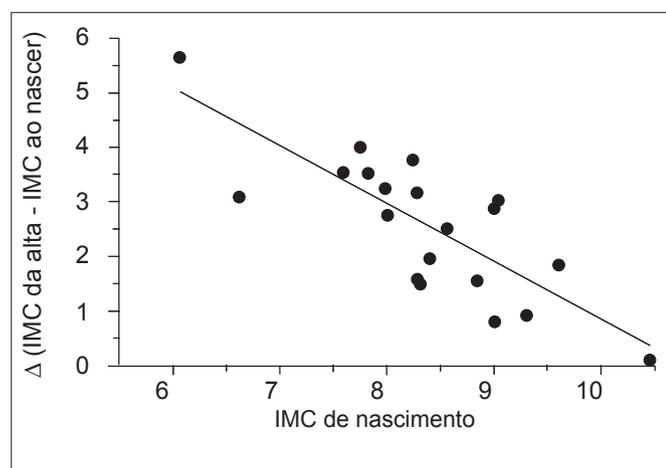


Figura 1 – Aumento de índice de massa corpórea (IMC) do nascimento à alta segundo o índice de massa corpórea ao nascimento em recém-nascidos pré-termos com crescimento intrauterino restrito.

até a alta ($p<0,0001$) apenas no grupo CIUR, com $r=-0,79$ (IC95%=-0,91 a -0,54) e r -quadrado=0,63, o que indica tratar-se de correlação forte e que, para cada variação de uma unidade ($1\text{kg}/\text{m}^2$) no IMC, a variação esperada será de 63% (Figura 1). Quanto à regressão linear, os resultados

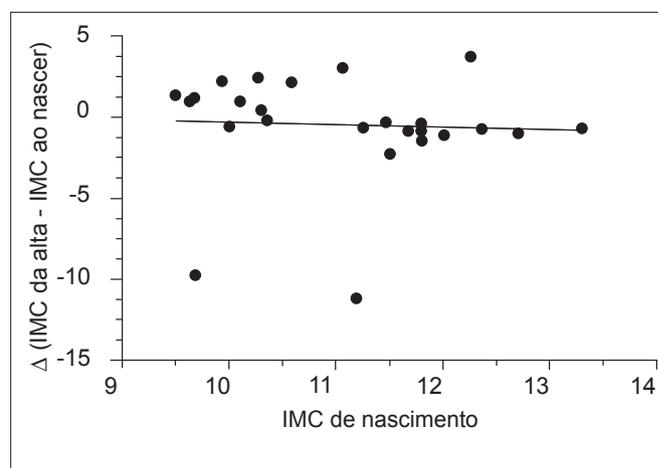


Figura 2 – Evolução do índice de massa corpórea (IMC) do nascimento à alta segundo o índice de massa corpórea ao nascimento em recém-nascidos pré-termos sem crescimento intrauterino restrito.

mostraram um *slope* de $-1,06\pm 0,19$ e IC95%=-1,46 a -0,66 ($p<0,0001$). Esses resultados estão representados na Figura 1. Na Figura 2, encontram-se os resultados da análise de correlação e regressão linear referentes ao Grupo II, com $r=-0,06$ (IC95%=-0,42 a 0,33 e $p=0,78$), R-quadrado=0,003

e, à regressão linear, os resultados mostraram um *slope* de $-0,17 \pm 0,62$ e IC95% = $-1,44$ a $1,09$ ($p=0,78$). Não foi obtida nenhuma correlação com o peso de nascimento.

Discussão

A suscetibilidade do feto à ação de fatores externos, causando efeitos persistentes sobre o desenvolvimento de funções, constitui um conceito que vem sendo fortalecido por pesquisas epidemiológicas e experimentais, com investigações em nível celular cada vez mais específicas em busca dos prováveis mecanismos que expliquem tais modificações. Particularmente os períodos fetal e neonatal, na presença de restrições ao crescimento fetal, têm sido objetos desses estudos⁽³⁾.

Nesta análise, os RNPT com CIUR evoluíram com aumento significativo do IMC, além do peso, comprimento e perímetro cefálico, do nascimento até a alta da Unidade Neonatal e verificou-se uma correlação inversa entre o IMC ao nascimento e sua variação até a alta. O padrão nutricional aqui detectado poderá ser um sinal precoce de desenvolvimento, no futuro, de sobrepeso nesses pacientes, sinalizando uma possível relação entre restrição nutricional fetal e crescimento neonatal acelerado como fator de risco para obesidade na vida adulta.

A dimensão da influência do período intrauterino como crítico na “programação” do comportamento metabólico no período pós-natal precoce de cada indivíduo, embora venha sendo exaustivamente investigada, ainda está longe de ser obtida. Em 2003, uma reunião de consenso internacional⁽¹⁵⁾ definiu como “pequeno para a idade gestacional” (PIG) o neonato com peso e/ou comprimento de dois ou mais desvios padrão abaixo da média, na curva de crescimento de referência, o que corresponde aproximadamente ao percentil 3. É preciso considerar que essa constitui uma definição arbitrária por convenção, não identificando, obrigatoriamente, a presença de CIUR, pois inclui 3% de crianças cujas dimensões podem estar de acordo com o seu potencial genético ou familiar de crescimento e não, necessariamente, o produto da ação de fatores restritivos ao crescimento.

Outros indicadores têm sido utilizados para a identificação do CIUR, como o índice de Kramer⁽¹²⁾, mas até o momento nenhum é aceito sem restrições. Nesta pesquisa, optou-se pelo índice de Kramer para selecionar pacientes com CIUR e estes tinham peso, comprimento, perímetro cefálico e IMC ao nascimento significativamente menores do que os do grupo controle, o que pode reforçar a presença de restrição

do crescimento intrauterino. Além disso, as características maternas desse grupo mostraram maior frequência de patologias; dentre estas, a mais presente foi a hipertensão arterial sistêmica, reconhecidamente restritiva ao crescimento intrauterino, dependendo do período da gestação em que atua e da sua intensidade.

No momento atual, têm sido objeto de pesquisas as relações entre peso de nascimento, ocorrência de obesidade futura e distribuição centralizada de gordura corpórea na fase adulta, apoiando-se na premissa de que o peso ao nascer seria um indicador de evolução pré-natal, considerando-se o período fetal como crítico para determinar o estado nutricional na fase adulta. Por outro lado, a interpretação dos resultados obtidos nesses estudos é dificultada pela variabilidade dos conceitos de obesidade utilizados na literatura, além da ausência de controle de alguns fatores, como idade gestacional, nível socioeconômico, estado nutricional dos pais e nutrição no período neonatal, entre outros. Uma revisão sistemática com 56 estudos⁽¹⁶⁾, realizada com o objetivo de analisar essas associações com o peso de nascimento, concluiu existirem elementos que sustentam uma associação entre peso de nascimento e sobrepeso/obesidade posterior, sendo tal relação linear em alguns estudos e em forma de J ou U em outros⁽⁵⁾.

Nos resultados da presente investigação, o peso no grupo CIUR foi significativamente menor do que o do grupo controle ao nascimento e à alta. No entanto, embora o peso tivesse se elevado de forma significativa nos dois grupos no decorrer da internação, esse aumento foi maior no grupo CIUR. Apesar disso, não se obteve correlação entre o peso de nascimento e o IMC à alta no grupo estudo, o que não enfraquece a hipótese de que possa ser um indicador precoce do risco de sobrepeso/obesidade no futuro, mas apenas que o período analisado possa ter sido insuficiente para detectar tal influência.

Já as evidências obtidas a partir da coorte holandesa de 1944-1945 reforçam a importância dos períodos fetal e neonatal para a programação do IMC. Nessa coorte, os indivíduos analisados aos 19 anos de idade e que haviam sido expostos à fome durante a primeira metade da gestação tiveram maior prevalência de obesidade, enquanto os expostos durante o terceiro trimestre e no período neonatal precoce eram menos obesos do que os controles. Tais dados sugerem que alterações do crescimento ocorridas em períodos mais precoces da gestação possam afetar a diferenciação de centros hipotalâmicos para a regulação de alimentos e crescimento, enquanto as alterações presentes no último trimestre poderiam modificar a regulação de adipócitos e o crescimento rápido da gordura corpórea^(5,17).

Também é possível inferir que o padrão de crescimento no período neonatal, que é uma decorrência do peso ao nascer e da idade gestacional, das condições de nascimento, da presença de intercorrências na evolução neonatal e da oferta nutricional, possa ser um fator importante e, talvez, modulador das alterações já programadas no período intrauterino para definir o padrão nutricional evolutivo de cada recém-nascido. A esse respeito, estudo realizado na Holanda, incluindo RNPT menores de 32 semanas e avaliados aos 19 anos, observou associação positiva entre peso de nascimento e IMC aos 19 anos, bem como entre ganho de peso precoce e IMC na fase adulta⁽⁵⁾.

Assim, a presença de *catch-up* do crescimento, especialmente em prematuros, tanto poderá ser benéfica, adequando esses neonatos aos padrões de referência e garantindo um desenvolvimento adequado, como poderá ser excessiva para a “programação” deste, em função da ação de fatores restritivos em períodos críticos do desenvolvimento fetal^(18,19). A ocorrência de *catch-up* significativa do IMC apenas no grupo CIUR, nesta casuística, poderia ser um sinalizador da existência de um maior risco futuro de sobrepeso/obesidade, caso mantida essa tendência. De acordo com isso, os resultados da análise dos dados da coorte inglesa dos nascimentos ocorridos em março de 1958, no Reino Unido, indicaram que

a presença de crescimento rápido até os sete anos de idade, especialmente em meninos de baixo peso de nascimento, elevou o risco de obesidade aos 33 anos⁽²⁰⁾.

As constatações de que neonatos com menor IMC ao nascer apresentaram maior crescimento desse índice no período analisado e, para variações mínimas no IMC ao nascimento, as repercussões sobre a evolução do IMC foram significativas e permitem questionar se o efeito das restrições nutricionais no terceiro trimestre de gestação poderia ser revertido com maiores taxas de crescimento no período pós-natal precoce, aumentando os riscos nutricionais futuros. O estudo longitudinal realizado em Avon, Reino Unido, em 1991-1992, fortalece a associação entre *catch-up* do peso mais rápido até os dois anos de idade e presença de menor peso e comprimento ao nascimento, embora tais crianças também tivessem pais mais altos e mães primíparas com menor peso de nascimento. Evolutivamente, aos cinco anos de idade, essas crianças eram mais pesadas, mais altas e tinham maiores IMC e percentual de gordura corpórea⁽¹¹⁾.

A necessidade de estudos controlados que acompanhem a evolução do crescimento de recém-nascidos com CIUR, especialmente em prematuros, torna-se cada vez maior, na medida em que aumentam as evidências da contribuição do período neonatal na definição do padrão nutricional futuro de cada indivíduo.

Referências bibliográficas

- Morley R. Fetal origins of adult disease. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:73-8.
- Ross MG, Beall MH. Adult sequelae of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol* 2008;32:213-8.
- Waterland RA, Garza C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999;69:179-97.
- Regev RH, Lusky A, Dolfin T, Litmanovitz I, Aron S, Reichman B *et al*. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. *J Pediatr* 2003;143:186-91.
- Euser AM, Finken MJ, Keijzer-Veen MG, Hille ET, Wit JM, Dekker FW; Dutch POPS-19 Collaborative Study Group. Associations between prenatal and infancy weight gain and BMI, fat mass, and fat distribution in young adulthood: a prospective cohort study in males and females born very preterm. *Am J Clin Nutr* 2005;81:480-7.
- Barker DJ, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002;31:1235-9.
- Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early adiposity rebound in childhood and risk of type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia* 2003;46:190-4.
- Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease-the hypothesis revisited. *BMJ* 1999;319:245-9.
- Singhal A, Wells J, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Programming of lean body mass: a link between birth weight, obesity, and cardiovascular disease? *Am J Clin Nutr* 2003;77:726-30.
- Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, Simmers TA, Osmond C, Barker DJ *et al*. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 2006;84:322-7.
- Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ* 2000;320:967-71.
- Kramer MS, McLean FH, Olivier M, Willis DM, Usher RH. Body proportionality and head and length “sparing” in growth retarded neonates: a critical reappraisal. *Pediatrics* 1989;84:717-23.
- Ramos JL. Avaliação do crescimento intra-uterino por medidas antropométricas do recém-nascido [tese de doutorado]. São Paulo (SP): FMUSP; 1983.
- van't Hof MA, Haschke F. Euro-Growth references for body mass index and weight for length. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;31(Suppl 1):S48-59.
- Lee PA, Chernauek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P; International Small for Gestational Age Advisory Board. International small for gestational age advisory board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age. *Pediatrics* 2003;111:1253-61.
- Rogers I; EURO-BLCS Study Group. The influence of birthweight and intra-uterine environment on adiposity and fat distribution in later life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:755-77.
- Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976;295:349-53.
- Rosenberg A. The IUGR newborn. *Semin Perinatol* 2008;32:219-24.
- Thureen PJ. The neonatologist's dilemma: catch-up growth or beneficial undernutrition in very low birth weight infants-What are optimal growth rates? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45 (Suppl 3):S152-4.
- Parsons TJ, Power C, Manor O. fetal and early life growth and body mass index from birth to early adulthood in 1958 British cohort: longitudinal study. *BMJ* 2001;323:1331-5.