



## ARTIGO DE REVISÃO

# Nutrição na primeira infância e resultados na vida adulta

João Guilherme Bezerra Alves  <sup>a,\*</sup>, Lucas Victor Alves  <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Pediatria, Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

<sup>b</sup> Departamento de Neuropediatria, Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

Recebido em 18 de agosto de 2023; aceito em 25 de agosto de 2023

### PALAVRAS-CHAVE

Doenças crônicas;  
Nutrição;  
Primeira infância

### Resumo

**Objetivos:** Verificar a associação entre nutrição na primeira infância e doenças crônicas do adulto. **Fontes de dados:** Bancos de dados Medline, Embase, Cochrane e Lilacs.

**Resumo dos achados:** A teoria das Origens do Desenvolvimento da Saúde e da Doença (DOHAD) postula que uma incompatibilidade entre as circunstâncias da primeira infância e as situações da vida adulta pode ter impacto nas doenças crônicas. Nesta revisão, enfatiza-se a pesquisa que apoia o impacto da nutrição na primeira infância nas origens da altura adulta, obesidade e síndrome metabólica, diabetes *mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares e resultados reprodutivos. **Conclusão:** Embora este seja um tema novo e ainda haja muitas questões de investigação a serem respondidas, há fortes evidências de que tanto a deficiência quanto o excesso de nutrição na primeira infância podem causar alterações epigenéticas com efeitos que duram a vida toda e contribuem para o desenvolvimento de doenças crônicas. Os esforços de saúde pública para proteger os adultos contra doenças crônicas devem centrar-se na nutrição nos primeiros 1.000 dias de vida, desde a concepção até ao final do segundo ano de vida.

0021-7557/© 2022 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

A nutrição na primeira infância tem impacto bem conhecido no crescimento e desenvolvimento da criança. Pesquisas recentes, entretanto, revelam que a nutrição na primeira infância tem consequências em longo prazo e pode influenciar os resultados na idade adulta. Em 1977, Forsdahl<sup>1</sup> postulou pela primeira vez a associação entre a nutrição na primeira infância e o risco futuro de doenças crônicas na idade adulta. Ele relatou associação positiva

entre a taxa de mortalidade infantil e risco aumentado de doenças cardiovasculares (DCV) na idade adulta. Em um estudo subsequente conduzido por Barker et al.<sup>2</sup> em 1989, descobriu-se que existe correlação inversa entre o peso ao nascer e a probabilidade de mortalidade por DCV. O conceito de que a dieta durante as primeiras fases da vida pode ter consequências fenotípicas duradouras foi inicialmente introduzido por Barker na década de 1990, chamado de “hipótese da programação fetal”.<sup>3</sup> Após duas décadas de extensa investigação, foi amplamente reconhecido em escala global.

A nutrição na primeira infância, ou nos primeiros 1.000 dias desde a concepção até os 2 anos, pode ter impacto significativo e duradouro no desenvolvimento de tecidos e órgãos.<sup>4</sup> Esses efeitos, conhecidos como “programação”, são fator de risco sig-

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2023.08.007>

☆ Como citar este artigo: Alves JGB, Alves LV. Early-life nutrition and adult-life outcomes. J Pediatr (Rio J). 2024;100.

\*Autor para correspondência.

E-mail: [joaoguilherme@imip.org.br](mailto:joaoguilherme@imip.org.br) (J.G.B. Alves).

0021-7557/© 2022 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

nificante para o desenvolvimento de doenças crônicas na idade adulta. A hipótese é que a programação nutricional resulta da expressão alterada de genes provocada por distúrbios nutricionais e ambientais na primeira infância.<sup>5</sup> A estrutura e função dos tecidos e órgãos remodelados melhoram a capacidade do organismo de persistir sob condições nutricionais adversas. No entanto, quando confrontado com condições nutricionais adequadas em anos subsequentes, o corpo interpreta o ambiente como obesogênico. A afirmação de que as características programadas pelas exposições alimentares na infância podem ser transmitidas às gerações futuras aumenta a evidência de que as alterações epigenéticas hereditárias dominam a programação nutricional.<sup>6</sup>

Estudos epidemiológicos encontraram associações entre exposições nutricionais na primeira infância e resultados de saúde em longo prazo.<sup>1,5</sup> A amamentação durante mais de seis meses, por exemplo, foi associada à diminuição do risco de diabetes e obesidade.<sup>7,8</sup> Outros estudos identificaram o início da gestação como um período-chave do desenvolvimento, e a deficiência nutricional grave na infância tem sido associada a uma variedade de morbidades em longo prazo.<sup>1,3</sup> Adultos que foram gravemente desnutridos quando crianças e depois expostos a um ambiente obesogênico são especialmente vulneráveis a anormalidades cardiometabólicas. Esse ciclo de desnutrição infantil e risco para adultos pode predispor as gerações futuras a riscos maiores.<sup>3</sup> Em um mundo de populações mais velhas e com uma carga crescente de doenças não transmissíveis, especialmente doenças cardiometabólicas, consideramos imperativo e essencial investigar o potencial dos investimentos em nutrição na primeira infância na prevenção de doenças crônicas. Discutiremos diversos resultados desfavoráveis para adultos que podem ser atribuídos à nutrição insuficiente na primeira infância.

## Altura alcançada pelo adulto

A altura alcançada pelo adulto tem sido associada a uma variedade de resultados, incluindo saúde e doença, habilidades cognitivas e capacidade de ganho. Além disso, embora de maneira inconsistente, foi postulada correlação entre a altura adulta e a mortalidade. Há correlação entre baixa estatura nas mães e obesidade, hipertensão e prole com déficit de altura.<sup>9</sup> Além disso, a altura do adulto parece ser indicador preciso de exposições na primeira infância e é frequentemente afetada pela nutrição durante esse período.<sup>4</sup>

A altura alcançada na idade adulta é influenciada por uma combinação de variáveis genéticas e ambientais, com particular ênfase na nutrição na primeira infância ao longo do período de crescimento inicial. Pesquisas demonstraram que pessoas com origens genéticas comparáveis, mas expostas a ambientes alimentares variados, podem apresentar disparidades na altura adulta. Quando expostos a alimentação inadequada durante as primeiras fases da vida, o feto e os recém-nascidos jovens normalmente apresentam crescimento comprometido em termos de comprimento e peso, ao mesmo tempo que colocam maior ênfase no desenvolvimento do cérebro.<sup>10</sup> Atualmente, alguns especialistas afirmam que a desproporcionalidade corporal, em vez da baixa estatura, é sinal mais confiável de desnutrição na primeira infância. Embora alguns especialistas continuem apontando para a fase da adolescência, parece que a janela para tratamentos que não comprometam a altura se forma nos primeiros 1.000 dias de vida.

De acordo com algumas pesquisas, a exposição precoce à fome tem efeito em longo prazo nas medidas antropométricas

do adulto. Para ambos os sexos, as pessoas que sofreram com a fome holandesa em 1944/45 e a desnutrição desde a “gestação até a idade de 1 ou 2 anos” reduziram significativamente a altura adulta.<sup>11</sup> A fome holandesa, entretanto, não teve impacto substancial na altura alcançada em qualquer outra idade. Os mesmos resultados foram observados durante a pior fome do mundo, que ocorreu na China entre 1959 e 1961. Dados de uma coorte de 35.025 mulheres nascidas entre 1957 e 1963 revelaram que a altura das coortes de 1958 e 1959 diminuiu 1,7 e 1,3 cm, respectivamente. Isso correspondeu à exposições durante o final da gravidez e entre 0 e 2,5 anos para a coorte de 1959.<sup>12</sup> Estudo realizado em uma coorte de 1.384 indivíduos que sofreram a grande fome na Etiópia entre 1983 e 1985 revelou que, quando comparado a grupos não expostos, a altura adulta de pessoas nos grupos expostos na primeira infância, no período pré-natal e pós-natal foi menor em 1,83 cm, 1,35 cm e 2,07 cm, respectivamente.<sup>13</sup> De acordo com recente revisão sistemática, foi estabelecido que os indivíduos que passaram pela fome durante a vida pré-natal e na primeira infância exibiram notável redução na altura adulta.<sup>14</sup> A pesquisa disponível demonstra consistentemente uma associação robusta entre nutrição inadequada durante a primeira infância e redução da altura adulta.

## Obesidade e síndrome metabólica

A obesidade é atualmente um problema significativo de saúde pública. A obesidade em adultos aumenta o risco de DCV, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e certos tipos de câncer ([www.who.int](http://www.who.int)). A obesidade é um mecanismo fisiopatológico primário no desenvolvimento da síndrome metabólica (SM), um conjunto de fatores de risco para DCV que inclui dislipidemia, hipertensão e resistência à insulina. De acordo com dados do NHANES (2011-2016), 20% das pessoas entre 20 e 34 anos e 49% das pessoas com mais de 60 anos nos Estados Unidos têm SM.<sup>15</sup> A SM duplica o risco de DCV e multiplica por seis o risco de DM2. De acordo com o estudo *Global Burden of Disease*, as DCV são responsáveis por 41% das mortes e 34% dos anos de vida ajustados por incapacidade causados por um índice de massa corporal (IMC) elevado.<sup>16</sup> Mais de 80% dos adultos com DM2 tinham sobrepeso ou eram obesos, indicando que a obesidade é um dos principais contribuintes para a prevalência de DM2. Portanto, a obesidade e a SM são contribuintes significativos para DCV e DM2, duas das principais causas globais de mortalidade e morbidade. De modo global, a prevalência da obesidade infantil aumentou dramaticamente nas últimas duas a três décadas em todas as regiões do mundo, com o impacto mais devastador ocorrendo em países de baixa a média renda, onde coexistem a desnutrição e a obesidade.

A obesidade começa na infância para a maioria dos adultos,<sup>17</sup> e a obesidade infantil geralmente persiste durante toda a vida adulta. Assim, a prevenção precoce da obesidade é crucial. Descobriu-se recentemente que vários mecanismos epigenéticos, metabólicos e metagenômicos são capazes de prever o risco futuro de obesidade nos primeiros 1.000 dias de vida.<sup>6</sup> Pesquisas recentes indicaram que uma dieta saudável durante a infância pode ser essencial para prevenir a obesidade.<sup>4</sup>

Um número substancial de pesquisas epidemiológicas encontrou ligação entre o peso ao nascer e o IMC do adulto como resultado da restrição do crescimento intrauterino.<sup>18</sup> Vários estudos também analisaram a relação entre baixo e alto peso

ao nascer e indicadores de obesidade central posterior.<sup>19</sup> Os mecanismos precisos subjacentes a essas associações ainda não foram elucidados, mas é plausível que possam manifestar-se independentemente de uma predisposição genética preexistente. A exposição à nutrição inadequada durante o desenvolvimento intrauterino pode induzir alterações duradouras na expressão gênica, dando origem a um “fenótipo econômico” que prioriza a preservação da vida e o crescimento do órgão vital, o cérebro, diante de condições nutricionais inadequadas. Entretanto, esse rearranjo fetal pode resultar em alterações permanentes em determinados tecidos e órgãos, principalmente no tecido adiposo e na secreção hormonal. Outra possibilidade é que modificações em longo prazo na ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal sejam capazes de mediar associações entre peso ao nascer e subsequente obesidade e distribuição do tecido adiposo.

O tecido adiposo sintetiza e libera peptídios, hormônios e adipocinas, que desempenham muitas funções. Sob dietas constantes, a restrição do crescimento intrauterino favorece a deposição de gordura.<sup>20</sup> Observou-se que a desnutrição fetal nos últimos estágios da gestação aumenta potencialmente a probabilidade de desenvolver obesidade central e alterações metabólicas associadas. A associação entre adiposidade central e tecido adiposo visceral é motivo de preocupação, em virtude de sua forte relação com o desenvolvimento de diabetes e DCV. Além disso, abundância de tecido adiposo visceral e distribuição desigual desse tecido contribuem para elevada suscetibilidade à obesidade e condições médicas associadas.

Tanto maior IMC pré-gravidez quanto aumento excessivo do peso gestacional da mãe estão ligados ao excesso de peso na infância.<sup>21</sup> Esses são os dois fatores de risco mais significativos para obesidade transmitida verticalmente. A amamentação exclusiva durante o período pós-natal e nos primeiros anos de vida é crucial na prevenção da obesidade infantil. Por outro lado, os bebês alimentados com fórmula durante os primeiros seis meses de vida devem ser considerados como tendo risco de obesidade em períodos subsequentes da vida. A alimentação suplementar também pode ser importante, particularmente para bebês alimentados com fórmula, nos quais a introdução de refeições sólidas antes dos 4 meses de idade tem sido associada ao rápido aumento de peso e à obesidade juvenil.<sup>22</sup>

Estudos com sociedades que sofreram surtos de fome demonstraram inequivocamente a ligação entre a desnutrição intrauterina e a obesidade adulta. As mulheres que tinham menos de 3 anos de idade durante a Fome Chinesa de 1959 apresentaram 1,5 vez mais probabilidade de ter excesso de peso ou obesidade do que aquelas que nasceram após a fome.<sup>12</sup> A análise de uma coorte de homens que nasceram na Holanda antes, durante e depois da fome imposta pelos nazistas em 1945<sup>23</sup> revelou que os homens expostos à fome durante o primeiro trimestre da gravidez tinham maior probabilidade de desenvolver sobrepeso ou obesidade do que aqueles que foram expostos à fome durante o último trimestre da gravidez. Assim, a obesidade materna ou o sobrepeso e a subnutrição aumentam o risco da obesidade infantil.

Em resumo, os padrões alimentares de mães e crianças durante os primeiros 1.000 dias de vida têm o potencial de influenciar a probabilidade de desenvolver sobrepeso/obesidade ou SM na idade adulta. A implementação de estratégias preven-

tivas dirigidas à obesidade e à SM deve começar durante o período que vai desde a concepção até ao segundo ano de vida.

## Diabetes tipo 2

A DM2 é considerada uma pandemia em todo o mundo, e sua prevalência aumenta a um ritmo alarmante.<sup>24</sup> A diabetes afeta ou afetará um décimo da população mundial, segundo estimativas. A doença foi responsável por 6,7 milhões de mortes em todo o mundo em 2021, o que equivale a uma fatalidade por diabetes a cada 5 segundos (<https://www.diabetesatlas.org>). A obesidade tem se destacado como causa significativa para o aumento mundial da prevalência de DM2. A duração da obesidade e a idade de início (obesidade precoce), de acordo com novas pesquisas, podem fornecer informações adicionais sobre a contribuição da obesidade para o risco de DM2.<sup>25</sup> Embora a fisiopatologia da diabetes não seja totalmente compreendida, acredita-se amplamente que os genes e o estilo de vida sejam os principais fatores de risco. Há evidências crescentes de que a nutrição na primeira infância pode desempenhar papel importante na determinação da suscetibilidade a diabetes na idade adulta.<sup>26</sup> Durante a restrição alimentar, o feto em crescimento desenvolve uma variedade de estratégias para aumentar suas chances de sobrevivência pós-natal em condições comparáveis de privação nutricional. Essas adaptações incluem priorizar o crescimento do cérebro em detrimento de outros tecidos do corpo, como o músculo esquelético e o pâncreas endócrino.<sup>5</sup> Outra adaptação é treinar o metabolismo de modo que promova o armazenamento de nutrientes quando disponíveis.<sup>27</sup> Esse fenômeno perturba o processo estabelecido de distribuição de gordura fetal e contribui para o acúmulo de gordura visceral, que está ligada à resistência à insulina, aumento da atividade lipolítica, diminuição dos níveis de adiponectina, resistência à leptina e elevação de citocinas inflamatórias. Esses fatores coletivamente desempenham um papel na fisiopatologia da diabetes. Além disso, pesquisas recentes enfatizaram a importância do aumento da gordura hepática no desenvolvimento da DM2 em indivíduos com baixo peso ao nascer (BPN).<sup>26</sup> As diversas adaptações que ocorrem no útero podem trazer benefícios durante o desenvolvimento fetal, mas podem ter consequências negativas quando o recém-nascido é exposto a situações diferentes daquelas vivenciadas durante a gestação.

O primeiro estudo a estabelecer uma ligação entre BPN e aumento da suscetibilidade a DM2 revelou que adultos com menor peso ao nascer tinham seis vezes mais probabilidade de desenvolver DM2 ou tolerância diminuída à glicose do que aqueles com maior peso ao nascer.<sup>27</sup> Esses resultados foram confirmados em numerosas populações e grupos étnicos em todo o mundo. Alto peso ao nascer foi associado a risco aumentado de diabetes, de acordo com outra pesquisa. Em um estudo recente, a associação entre BPN e DM2 foi reforçada pela contabilização da dose cumulativa de obesidade e incluiu 17.634 participantes do Estudo Nacional de Desenvolvimento Infantil de 1958, que foram acompanhados desde o nascimento até os 50 anos.<sup>28</sup>

A nutrição durante os primeiros meses de vida também pode estar relacionada ao risco de DM2 em adultos. O desenvolvimento precoce acelerado foi identificado como fator de risco para diabetes, especialmente em bebês nascidos prematuramente. Crianças com BPN têm maior probabilidade de desenvolver DM2, especialmente se apresentarem recuperação acelerada do crescimento na primeira infância.<sup>29</sup> Outro bene-

fício da amamentação é que os bebês amamentados têm um padrão de crescimento distinto daqueles alimentados com fórmula, que têm maior probabilidade de apresentar um rápido crescimento de recuperação.

Tudo isso sugere que o risco de desenvolvimento de diabetes resultante da nutrição na primeira infância pode ser interrompido pela melhora da nutrição não somente na primeira infância como também durante a gravidez. É necessário apoiar programas de saúde pública destinados à prevenção intergeracional (primordial) da diabetes.

## Doenças cardiovasculares

Globalmente, as DCV constituem a principal causa de mortalidade, resultando em aproximadamente 17,9 milhões de mortes anualmente. As DCV são um grupo de doenças do coração e dos vasos sanguíneos, incluindo principalmente doenças coronárias e cerebrovasculares. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de quatro em cada cinco mortes por DCV são decorrentes de Síndromes coronarianas agudas e Acidentes vasculares isquêmicos. Além disso, mais de 30% dessas mortes ocorrem prematuramente em pessoas com menos de 70 anos ([www.who.int](http://www.who.int)).

A aterosclerose é a principal causa de DCV e numerosos estudos nas últimas décadas demonstraram que a aterosclerose começa na infância.<sup>30</sup> A primeira evidência da origem das DCV na infância veio dos estudos do epidemiologista David Barker, na Inglaterra, no final dos anos 1980, que descreveu associação entre BPN e DCV na vida adulta.<sup>3</sup> Atualmente, o BPN, reflexo da restrição do crescimento intrauterino, é reconhecido como fator de risco independente para DCV na idade adulta. O BPN está associado ao aumento da mortalidade por doença coronariana e a maior risco de hipertensão. A restrição do crescimento intrauterino leva ao BPN, e esses recém-nascidos geralmente passam por um crescimento rápido (*catch-up*) precocemente, na tentativa de compensar o lento desenvolvimento uterino. Estudos experimentais em animais submetidos à restrição de crescimento intrauterino identificaram que o sistema cardiovascular é um dos principais alvos da programação do desenvolvimento. Esses estudos também mostraram alterações no número e tamanho dos cardiomiócitos. Comer em excesso durante a gravidez, causando ganho excessivo de peso no feto, também está associado a DCV no futuro. Uma metanálise recente (n = 1.220 casos, n = 1.997 controles) relatou os seguintes fatores associados à maior espessura médio-intimal da aorta, ou seja, aterosclerose: feto pequeno para a idade gestacional, restrição de crescimento intrauterino e feto grande para a idade gestacional.<sup>31</sup>

A primeira alimentação pós-natal deve ser a amamentação, sustentada e exclusiva, pois o leite humano traz muitos benefícios para a saúde que perduram por toda a vida.<sup>32,33</sup> Isso inclui o efeito protetor contra DCV. A amamentação, independentemente da duração ou exclusividade, está associada à redução da pressão arterial aos 3 anos, e isso provavelmente repercute na vida adulta.<sup>34</sup> A quantidade de sódio na dieta de uma criança nos primeiros seis meses de vida pode ter impacto nos resultados de saúde cardiovascular na vida adulta, e o leite humano pode prevenir esses efeitos. Além disso, existem algumas vantagens também para quem amamenta,<sup>35</sup> pois o risco de DCV diminui significativamente.

Entre os fatores de risco para DCV, alimentação pouco saudável é um dos mais importantes. É sabido que os hábitos alimentares são estabelecidos na infância e que são difíceis de mudar ao

longo da vida. A dieta é um fator de risco modificável e tem grande impacto na redução da morbidade e mortalidade por DCV. Estudos recentes demonstraram que os alimentos consumidos pela mãe durante a gravidez influenciam o paladar do filho após o nascimento.<sup>36</sup> O sabor da comida chega ao líquido amniótico, permitindo ao feto sentir o sabor e o cheiro da comida. Um estudo clássico mostrou isso claramente: mães que tinham o hábito de comer cenoura durante a gravidez tinham filhos que, na época do desmame, aceitavam melhor a papinha de cenoura, quando comparados a outros bebês cujas mães não tinham o hábito de comer esse vegetal durante a gestação.<sup>37</sup> Portanto, a formação de hábitos alimentares saudáveis deve começar pela alimentação materna durante a gestação. Outra fase importante na formação de hábitos alimentares saudáveis nos primeiros 1.000 dias de vida é o desmame. O que é promovido aos adultos como alimentação saudável deve começar aqui: frutas e verduras diariamente, pouco sal e açúcar, evitando alimentos industrializados.

Em resumo, existem fortes evidências que apoiam os benefícios de uma dieta saudável nas mulheres grávidas, da amamentação exclusiva e prolongada e do desmame para a saúde cardiovascular em longo prazo.

## Resultados reprodutivos

A nutrição na primeira infância pode ter impacto na capacidade de reprodução de uma pessoa. As células germinativas primordiais são criadas nos estágios iniciais de desenvolvimento, e as reservas foliculares são exclusivamente estabelecidas ainda em idade fetal. As mulheres passam pela menopausa quando a reserva folicular se esgota ao longo da vida. A desnutrição na primeira infância tem o potencial de causar modificações no desenvolvimento fetal, o que pode levar a alterações no desenvolvimento do sistema reprodutivo e prejuízos na função reprodutiva. A desnutrição fetal pode afetar a capacidade ovariana por meio de seu impacto na produção folicular, possivelmente causando diminuição no *pool* inicial de folículos ou perda folicular acelerada posteriormente. A desnutrição precoce pode afetar mecanismos epigenéticos, especificamente a expressão do gene do hipotálamo, que é essencial para o desenvolvimento da função reprodutiva.<sup>38</sup> De acordo com investigações anteriores,<sup>5</sup> tanto a prole de animais quanto os bebês humanos que sofreram deficiência nutricional fetal apresentaram alterações epigenômicas, especificamente na forma de metilação do DNA. A desnutrição na primeira infância pode ter impacto no padrão de metilação dos receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs), que são altamente expressos nos tecidos reprodutivos e desempenham papel importante na transformação do embrião em feto em mamíferos em desenvolvimento. Essas alterações têm impacto em vários processos reprodutivos, incluindo maturação de oócitos, ovulação, implantação de embriões, desenvolvimento placentário e fertilidade masculina.<sup>39</sup> Isso poderia ter consequências geracionais sobre a saúde do sistema reprodutivo. O mau funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal também pode ser influenciado pela desnutrição precoce. Meninas com crescimento intrauterino restrito apresentaram níveis baixos mais elevados de hormônio liberador de gonadotrofina, hormônio folículo-estimulante, hormônio luteinizante e estradiol do que meninas que nasceram saudáveis.

Estudos encontraram indicações de que a exposição precoce à fome pode prejudicar a capacidade das mulheres de procriar mais tarde., Acredita-se que a Grande Fome Chinesa (1959-1961), uma das piores fomes da memória recente, tenha mata-

do mais 30 milhões de pessoas e causado 33 milhões de abortos espontâneos.<sup>40</sup> De acordo com um estudo ecológico de base populacional realizado com 58.601 meninas nascidas durante a Grande Fome Chinesa, a exposição precoce à fome estava associada ao aumento da probabilidade de bebês natimortos.<sup>41</sup> De acordo com alguns relatos, o aborto espontâneo é mais influenciado por variáveis hereditárias do que o parto de natimorto, que tem demonstrado ser mais sensível às circunstâncias ambientais. O risco de morte perinatal futura foi igualmente elevado em mulheres expostas à Grande Fome Chinesa durante o terceiro trimestre de gravidez. Depois de analisar estudos de coorte do Brasil, Guatemala, Índia, Filipinas e África do Sul que envolveram monitoramento infantil de longo prazo, o Grupo de Estudo da Desnutrição Materna-Infantil chegou à conclusão de que a privação nutricional na primeira infância estava associada ao menor peso ao nascer em bebês nascidos de mães que sofreram de atraso no crescimento quando crianças.<sup>42</sup> Esses estudos sugerem que a nutrição na primeira infância pode ser crucial para a reprodução humana e pode impactar as gerações futuras.

Outro efeito da má nutrição na primeira infância parece ser a menopausa precoce. Em comparação com as mulheres que não foram expostas, as mulheres que nasceram durante a Fome Chinesa (1956-1964) e que foram submetidas à fome pré-natal tiveram maior incidência de menopausa precoce.<sup>43</sup> Resultados semelhantes foram observados em mulheres holandesas submetidas à fome durante a gravidez.<sup>44</sup> Outras pesquisas descobriram que a desnutrição na primeira infância está associada a idade mais precoce da menopausa natural. Uma análise sistemática avaliou se fatores ruins na primeira infância resultam em menopausa em idade mais jovem.<sup>45</sup> Os autores avaliaram 11 estudos e confirmaram que a exposição à fome fetal estava fortemente relacionada com idade mais jovem na menopausa. Essas descobertas apoiam a teoria do fenótipo econômico do envelhecimento reprodutivo e contribuem para melhor compreensão das causas da menopausa precoce.

## Conclusão

Há evidências substanciais de que a nutrição influencia vários resultados de saúde em adultos. O rápido crescimento, desenvolvimento e maturidade de tecidos e órgãos caracterizam os primeiros 1.000 dias de vida. A má nutrição (excesso ou falha) durante esse período pode causar alterações estruturais irreversíveis nos tecidos e órgãos em desenvolvimento. Embora os mecanismos precisos ainda sejam desconhecidos, os processos epigenéticos surgiram como um possível envolvimento. Alterações nesses mecanismos podem perturbar o metabolismo e o armazenamento de gordura.

Essas alterações foram relatadas como fator de risco significativo para doenças não transmissíveis em adultos, incluindo altura atingida na idade adulta, obesidade e SM, DM2, DCV e resultados reprodutivos desfavoráveis. As intervenções para evitar doenças crônicas em adultos devem dar prioridade à nutrição na primeira infância.

## Suporte financeiro

Este estudo não recebeu nenhum financiamento específico.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med.* 1977;31977:91-5.
2. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 1989;2:577-80.
3. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ.* 1990;301:1111.
4. Haschke F, Binder C, Huber-Dangl M, Haiden N. Early-life nutrition, growth trajectories, and long-term outcome. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2019;90:107-20.
5. Fall CH, Kumaran K. Metabolic programming in early life in humans. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2019;374:20180123.
6. Block T, El-Osta A. Epigenetic programming, early life nutrition and the risk of metabolic disease. *Atherosclerosis.* 2017;266:31-40.
7. Shields L, Mamun AA, O'Callaghan, M Williams GM, Najman JM. Breastfeeding and obesity at 21 years: a cohort study. *J Clin Nurs.* 2010;19:1612-7.
8. Alves JG, Figueiroa JN, Meneses J, Alves GV. Breastfeeding protects against type 1 diabetes mellitus: a case-sibling study. *Breastfeed Med.* 2012;7:25-8.
9. Ferreira HS, Moura FA, Cabral CR Jr, Florêncio TM, Vieira RC, de Assunção ML. Short stature of mothers from an area endemic for undernutrition is associated with obesity, hypertension and stunted children: a population-based study in the semi-arid region of Alagoas, Northeast Brazil. *Br J Nutr.* 2009;101:1239-45.
10. Casal B, Rivera B, Mourelle E. Early-life disease environment and adult height in historical populations. *J Dev Orig Health Dis.* 2022;13:330-7.
11. Yarde F, Broekmans FJ, Van der Pal-de Bruin KM, Schönbeck Y, te Velde ER, Stein AD, et al. Prenatal famine, birthweight, reproductive performance and age at menopause: the Dutch hunger winter families study. *Hum Reprod.* 2013; 28:3328-36.
12. Wang Y, Wang X, Kong Y, Zhang JH, Zeng Q. The Great Chinese Famine leads to shorter and overweight females in Chongqing Chinese population after 50 years. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18:588-92.
13. Arage G, Belachew T, Hajmahmud K, Abera M, Abdulhay F, Abdulahi M, et al. Impact of early life famine exposure on adulthood anthropometry among survivors of the 1983-1985 Ethiopian Great famine: a historical cohort study. *BMC Public Health.* 2021;21:94.
14. Arage G, Belachew T, Abate KH. Early life famine exposure and anthropometric profile in adulthood: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Nutr.* 2022;8:36.
15. Hirode G, Wong RJ. Trends in the prevalence of metabolic syndrome in the United States, 2011-2016. *JAMA.* 2020;323:2526-8.
16. Abiri B, Ahmadi AR, Hejazi M, Amini S. Obesity, diabetes mellitus, and metabolic syndrome: review in the era of COVID-19. *Clin Nutr Res.* 2022;11:331-46.
17. Woo Baidal JA, Locks LM, Cheng ER, Blake-Lamb TL, Perkins ME, Taveras EM. Risk factors for childhood obesity in the first 1,000 days: a systematic review. *Am J Prev Med.* 2016;50:761-79.
18. Hirschler V, Edit S, Miorin C, Guntsche Z, Maldonado N, Garcia C, et al. Association between high birth weight and later central obesity in 9-year-old schoolchildren. *Metab Syndr Relat Disord.* 2021;19:213-7.

19. Salmi IA, Hannawi S. Birth weight predicts anthropometric and body composition assessment results in adults: a population-based cross-sectional study. *J Obes Metab Syndr*. 2021;30:279-88.
20. Alves SA, Cavalcante EV, Melo NT, Lima AC, E Silva EJ, de Lima GM, et al. Fat distribution among children born extremely low birth weight and very low birth weight: a cohort study. *Child Obes*. 2020;16:549-53.
21. Santos S, Voerman E, Amiano P, Barros H, Beilin LJ, Bergström A, et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG*. 2019;126:984-95.
22. Kouwenhoven SM, Muts J, Finken MJ, Goudoever JB. Nutrients low-protein infant formula and obesity risk. 2022;14:2728.
23. 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.
24. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119.
25. Rodgers A, Sferruzzi-Perri AN. Developmental programming of offspring adipose tissue biology and obesity risk. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45:1170-92.
26. Elingaard-Larsen LO, Villumsen SO, Justesen L, Thuesen AC, Kim M, Ali M, et al. Circulating metabolomic and lipidomic signatures identify a type 2 diabetes risk profile in low-birth-weight men with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2023;15:1590.
27. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*. 1991;303:1019-22.
28. Feng C, Osgood ND, Dyck RF. Low birth weight, cumulative obesity dose, and the risk of incident type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 2018;2018:8435762.
29. Dulloo AG. Thrifty energy metabolism in catch-up growth trajectories to insulin and leptin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22:155-71.
30. Wilson DP. Is atherosclerosis a pediatric disease? 2020 Jan 23. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al. (eds.). *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395576/>.
31. Varley BJ, Nasir RF, Skilton MR, Craig ME, Gow ML. Early life determinants of vascular structure in fetuses, infants, children, and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*. 2023;252:101-10.e9.
32. Kelishadi R, Farajian S. The protective effects of breastfeeding on chronic non-communicable diseases in adulthood: A review of evidence. *Adv Biomed Res*. 2014;3:3.
33. Alves JG, Serva VM, Figueira FA. Breastfeeding and the role of the commercial milk formula industry. *Lancet*. 2023;402:447-8.
34. Aguilar Cordero MJ, Madrid Baños N, Baena García L, Mur Villar N, Guisado Barrilao R, Sánchez López AM. [Breastfeeding as a method to prevent cardiovascular diseases in the mother and the child]. *Nutr Hosp*. 2015;31:1936-46.
35. Miliku K, Moraes TJ, Becker AB, Mandhane PJ, Sears MR, Turvey SE, et al. Breastfeeding in the first days of life is associated with lower blood pressure at 3 years of age. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e019067.
36. De Cosmi V, Scaglioni S, Agostoni C. Early taste experiences and later food choices. *Nutrients*. 2017;9:107.
37. Mennella JA, Jagnow CP, Beauchamp GK. Prenatal and postnatal flavor learning by human infants. *Pediatrics*. 2001;107:E88.
38. Chadio S, Kotsampasi B. The role of early life nutrition in programming of reproductive function. *J Dev Orig Health Dis*. 2014;5:2-15.
39. Guo J, Wu J, He Q, Zhang M, Zhang M, Li H, Liu Y. The potential role of PPARs in the fetal origins of adult disease. *Cells*. 2022;11:3474.
40. Song S. Assessing the impact of in utero exposure to famine on fecundity: evidence from the 1959-61 famine in China. *Popul Stud (Camb)*. 2013;67:293-308.
41. Wang N, Huang Y, Wen J, Su Q, Huang Y, Cai L, et al. Early life exposure to famine and reproductive aging among Chinese women. *Menopause*. 2019;26:463-8.
42. Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, et al. Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet*. 2008;371:340-57.
43. Elias SG, Van Noord PA, Peeters PH, den Tonkelaar I, Grobbee DE. Caloric restriction reduces age at menopause: the effect of the 1944-1945 Dutch famine. *Menopause*. 2003;10:399-405.
44. Yarde F, Broekmans FJ, van der Pal-de Bruin KM, Schönbeck Y, te Velde ER, Stein AD, et al. Prenatal famine, birthweight, reproductive performance and age at menopause: the Dutch hunger winter families study. *Hum Reprod*. 2013;28:3328-36.
45. Sadrzadeh S, Verschuuren M, Schoonmade LJ, Lambalk CB, Painter RC. The effect of adverse intrauterine conditions, early childhood growth and famine exposure on age at menopause: a systematic review. *J Dev Orig Health Dis*. 2018;9:127-36.

## Referências da WEB

1. World Health Organization, 2023. Disponível em: <[www.who.int](http://www.who.int)>
2. International Diabetes Federation (IDF), Diabetes Atlas, 10TH Edition, 2021. Disponível em: <[www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)>.