



ARTIGO ORIGINAL

Geographic altitude and prevalence of underweight, stunting and wasting in newborns with the INTERGROWTH-21st standard[☆]



Jorge Ivan Martínez ^{a,b,*}, Estela M. Román ^{a,b}, Emma L. Alfaro ^{a,b}, Carlos Grandi ^c e José E. Dipierri ^{a,b}

^a Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (Conicet), Instituto de Ecorregiones Andinas (Inecoa), Jujuy, Argentina

^b Universidad Nacional de Jujuy, Instituto de Biología de la Altura, Jujuy, Argentina

^c Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Recebido em 21 de dezembro de 2017; aceito em 28 de março de 2018

KEYWORDS

Fetal growth retardation;
Newborn;
Birth weight;
Prematurity;
Malformations

Abstract

Objective: To assess the prevalence and risks of underweight, stunting and wasting by gestational age in newborns of the Jujuy Province, Argentina at different altitude levels.

Methods: Live newborns ($n = 48,656$) born from 2009–2014 in public facilities with a gestational age between 24⁺⁰ to 42⁺⁶ weeks. Phenotypes of underweight (<P3 weight/age), stunting (<P3 length/age) and wasting (<P3 body mass index/age) were calculated using Intergrowth-21st standards. Risk factors were maternal age, education, body mass index, parity, diabetes, hypertension, preeclampsia, tuberculosis, prematurity, and congenital malformations. Data were grouped by the geographic altitude: ≥ 2.000 or < 2.000 m.a.s.l. Chi-squared test and a multivariate logistic regression analysis were performed to estimate the risk of the phenotypes associated with an altitudinal level ≥ 2.000 m.a.s.l.

Results: The prevalence of underweight, stunting and wasting were 1.27%, 3.39% and 4.68%, respectively, and significantly higher at > 2.000 m.a.s.l. Maternal age, body mass index > 35 kg/m², hypertension, congenital malformations, and prematurity were more strongly associated with underweight rather than stunting or wasting at ≥ 2.000 m.a.s.l.

Conclusions: Underweight, stunting, and wasting risks were higher at a higher altitude, and were associated with recognized maternal and fetal conditions. The use of those three phenotypes will help prioritize preventive interventions and focus the management of fetal undernutrition.

© 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.03.007>

[☆] Como citar este artigo: Martínez JI, Román EM, Alfaro EL, Grandi C, Dipierri JE. Geographic altitude and prevalence of underweight, stunting and wasting in newborns with the INTERGROWTH-21st standard. J Pediatr (Rio J). 2019;95:366–73.

* Autor para correspondência.

E-mail: jorjom@gmail.com (J.I. Martínez).

PALAVRAS-CHAVE

Retardo do crescimento fetal;
Recém-nascido;
Peso ao nascer;
Prematuridade;
Malformações

Altitude geográfica e prevalência de recém-nascidos abaixo do peso, com baixa estatura e emaciação de acordo com o padrão INTERGROWTH-21st**Resumo**

Objetivo: Avaliar a prevalência e os riscos de recém-nascidos abaixo do peso, baixa estatura e emaciação por idade gestacional da Província de Jujuy, Argentina, em diferentes níveis de altitude.

Métodos: Recém-nascidos vivos (n = 48.656) nascidos entre 2009 e 2014 em instalações públicas entre 24⁺⁰-42⁺⁶ semanas de idade gestacional. Os fenótipos de abaixo do peso (< P3 peso/idade), baixa estatura (< P3 comprimento/idade) e emaciação (< P3 índice de massa corporal/idade) foram calculados com os padrões do INTERGROWTH-21st. Os fatores de risco foram idade materna, escolaridade, índice de massa corporal, paridade, diabetes, hipertensão, pré-eclâmpsia, tuberculose, prematuridade e malformações congênitas. Os dados foram agrupados pela altitude geográfica: ≥ 2.000 ou < 2.000 m.a.s.l. O teste qui-quadrado e a análise de regressão logística multivariada foram feitos para estimar o risco dos fenótipos associados ao nível de altitude ≥ 2.000 m.a.s.l.

Resultados: A prevalência de abaixo do peso, baixa estatura e emaciação foi de 1,27%, 3,39% e 4,68%, respectivamente, significativamente maiores em > 2.000 m.a.s.l. A idade materna, índice de massa corporal > 35 kg/m², hipertensão, malformações congênitas e prematuridade foram mais fortemente associados a abaixo do peso e não a baixa estatura ou emaciação em ≥ 2.000 m.a.s.l.

Conclusões: Os riscos de abaixo do peso, baixa estatura e emaciação foram maiores em altitude mais elevada e foram associados a condições maternas e fetais reconhecidas. O uso desses três fenótipos ajudará a priorizar as intervenções preventivas e focar no manejo da desnutrição fetal.

© 2018 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

Várias medidas antropométricas são amplamente usadas pelos neonatologistas para avaliar a nutrição dos recém-nascidos, como baixo peso ao nascer (< 2.500g), pequeno para a idade gestacional (PIG, peso ao nascer [PN] abaixo do percentil 10 para a idade gestacional [IG]), Índice Ponderal¹ (IP, peso/comprimento³, proporcionalidade (estimada pela transformação z do IP)² e insuficiência placentária.³ Contudo, nenhuma é sinônimo de restrição de crescimento intrauterino.⁴

A antropometria neonatal é caracterizada por não ser exata e pela falta de validação e consenso de seus índices disponíveis.⁵ Além disso, não há correspondência e harmonização entre os diferentes critérios para avaliar o estado nutricional pré e pós-natal para o monitoramento constante e contínuo nos diferentes estágios da ontogênese.⁶

O Projeto Consórcio Internacional de Crescimento Fetal e Neonatal para o Século XXI (Projeto Intergrowth-21st [IG-21]) publicou recentemente os padrões de peso, comprimento e circunferência da cabeça dos recém-nascidos.⁷ Trata-se de um estudo transversal multicêntrico sobre o tamanho dos bebês no nascimento por sexo e IG, feito com a mesma abordagem prescritiva e modelo metodológico usados no estabelecimento dos padrões da OMS.⁸ O IG-21 sugere que baixo peso em determinada IG pode resultar de *baixa estatura* (pequeno para a idade, refletindo a restrição de crescimento linear), *emaciação* (leve para a idade, ou baixo

índice de massa corporal [IMC] para a idade, normalmente refletindo perda de peso recente) ou os dois fenótipos. Esses são dois fenótipos distintos, com diferentes tempo e duração dos acometimentos súbitos causais, fatores de risco específicos e distribuições variadas em todas as populações e diferentes prognósticos.⁹

Vários estudos antropométricos com crianças e adolescentes de ecossistemas de altitude indicam que essa população, em comparação com os que vivem perto do nível do mar, são mais baixos e mais leves.^{10,11} Principalmente, nos recém-nascidos de Jujuy, o peso ao nascer, bem como os indicadores de comprometimento grave do crescimento intrauterino, que é independentemente associado à altitude geográfica.^{2,12-15} Contudo, a maior parte dos estudos do efeito da altitude sobre o crescimento fetal é limitada a recém-nascidos a termo.

O objetivo foi usar o padrão do IG-21 para avaliar a prevalência e os fatores de risco comuns de abaixo do peso, baixa estatura e emaciação por idade gestacional (IG) em recém-nascidos de Jujuy com relação aos níveis de alta altitude.

Material e métodos**População estudada**

Este foi um estudo observacional, analítico e retrospectivo feito em nascimentos consecutivos registrados pelo Sistema de Informática Perinatal (SIP, Ministério da Saúde da

Província de Jujuy, Argentina) entre 2009 e 2014. Os critérios de exclusão foram (1) IG < 24⁺⁰ e > 42⁺⁶ semanas; (2) falta de dados sobre peso, estatura, IG, sexo e local de residência da mãe durante a gravidez; (3) gravidez de gêmeos. O critério de Alexander foi aplicado para corrigir as incompatibilidades entre o peso ao nascer e a idade gestacional.¹⁶

Avaliação dos dados

Os dados foram agrupados de acordo com a altitude geográfica do local de residência da mãe em um grupo de baixa altitude (BA) (< 2.000 m.a.s.l.) e um grupo de alta altitude (AA) (≥2.000 m.a.s.l.). O estado nutricional dos recém-nascidos foi determinado de acordo com o padrão IG-21, com os seguintes fenótipos no nascimento: (a) Baixa estatura (percentil < 3 para comprimento/IG); (b) Emaciação (percentil < 3 para IMC [Kg/m²]/IG)⁹ e (c) um terceiro fenótipo – não incluído no padrão IG-21, *abaixo do peso* (percentil PN < 3 para idade e sexo), indicando um acometimento súbito grave; isso elimina a chance de inclusão errônea de um recém-nascido normal na distribuição de menor PN. Como o Projeto IG-21 não fornece uma avaliação de IMC abaixo de 33⁺⁰ e 42⁺⁶ semanas, os dados do estudo atual incluíram abaixo do peso e baixa estatura entre 24⁺⁰ e 42⁺⁶ semanas e emaciação entre 33⁺⁰ e 42⁺⁶ semanas.

Foram analisadas as seguintes características: (1) biológicas e sociodemográficas da mãe: idade (< 20, 20-24, 25-29, 30-35 e ≥ 35 anos), paridade (0, 1, 2 e ≥ 3), IMC (< 18,5 desnutrição, 18,5-24,9 nutrição normal, 25,0-29,9 sobrepeso; 30-34,9 obesidade tipo I e ≥35 kg/m² obesidade tipo II) e escolaridade (< 8; 8-11 e ≥ 12 anos); (2) diabetes, hipertensão, pré-eclâmpsia e tuberculose durante a gravidez; e (3) sexo, prematuridade (< 37⁺⁰ semanas) e malformações congênitas dos recém-nascidos. As variáveis biológicas e sociodemográficas das mães foram categóricas; as restantes foram dicotômicas.

Análise estatística

A prevalência dos diferentes fenótipos foi estimada pela proporção (IC de 95% [intervalo de confiança]), ao passo que as diferenças populacionais foram analisadas com um teste qui-quadrado e risco univariado: razão de chance (RC e IC de 95%). Foi feita uma análise de regressão logística multivariada para estimar o risco de abaixo do peso, baixa estatura e emaciação com relação ao nível de altitude (variável de exposição) e ela foi ajustada para idade, nível de escolaridade, IMC, paridade, tuberculose, diabetes, hipertensão, pré-eclâmpsia, sexo, prematuridade e malformações congênitas da mãe. A referência foi baixa altitude. A qualidade do ajuste foi testada com o teste de Hosmer-Lemeshow. Foram usados os softwares estatísticos SPSS (IBM SPSS Estatística para Windows, Versão 22.0. NY, EUA) e Stata (Stata Software de estatística: Versão 11. College Station, TX, EUA). O nível estatístico foi estabelecido em $p < 0,05$.

Questões éticas

O Comitê de Ética de Pesquisa em Saúde da Província de Jujuy, Argentina, aprovou este estudo.

Resultados

Entre 2009 e 2014, nasceram 79.504 neonatos vivos na Província de Jujuy; 57.471 foram registrados pelo SIP. Após aplicar os critérios de seleção, 48.656 (84,6%, IC de 95%: 84,3-84,9) recém-nascidos foram incluídos no estudo; desses 16,8% (16,5-17,2) moravam em AA ([material adicional S1, fig. 1](#)).

A prevalência de abaixo do peso, baixa estatura e emaciação foi 1,27% (1,18-1,38), 3,39% (3,24-3,36) e 4,68% (4,49-4,87), respectivamente. A taxa de baixa estatura mais emaciação foi de 0,16% (0,12-0,20). A taxa de neonatos abaixo do peso em AA foi 1,13 vez maior (0,80-1,49) do que a taxa de AA equivalente, ao passo que as taxas de baixa estatura e emaciação foram 2,68 (2,10-3,29) e 5,26 (4,61-5,95) vezes maiores, respectivamente.

Em geral, as mães de recém-nascidos abaixo do peso em AA mostraram idade significativamente mais avançada, maior desnutrição, hipertensão, prematuridade e malformações congênitas, porém menor sobrepeso e obesidade tipo I do que as mães em BA. As grávidas no grupo de AA com recém-nascidos com baixa estatura foram independentemente associadas a maior desnutrição e menos obesidade tipo I, ao passo que os recém-nascidos com emaciação no grupo de AA mostraram nutrição durante a gravidez menos normal, obesidade tipo I e prematuridade, porém maior nuliparidade e malformações congênitas que as mães em BA ([tabela 1](#)).

O PN e o desvio-padrão (DP) médios dos três fenótipos foi 2.012 g (567) para abaixo do peso, 2.933 g (635) para baixa estatura e 2.767 g (427) para emaciação, ao passo que foi de 3.321 g (531) em crianças sem déficit nutricional.

A IG média (DP) foi de 37,5 (3,9) semanas para abaixo do peso, 38,6 (2,1) semanas para baixa estatura e 39,0 (1,3) semanas para emaciação. A taxa geral de prematuridade foi de 9,0% (8,79-9,30): 8,01% em AA e 9,25% em BA ($p < 0,001$).

Na Província de Jujuy em AA, os riscos de abaixo do peso, baixa estatura e emaciação começam a aparecer da 29^a, 26^a e 33^a semanas de gestação, respectivamente. A prevalência de abaixo do peso e baixa estatura entre as 24⁺⁰ e 36⁺⁶ semanas foi maior do que entre as 37⁺⁰ e 42⁺⁶ semanas ($p < 0,001$) para AA, em comparação com a BA. Por outro lado, a prevalência de emaciação entre as 37⁺⁰ e 42⁺⁶ semanas foi maior do que entre as 24⁺⁰ e 36⁺⁶ semanas na AA, em comparação com a BA ($p < 0,001$, dados não mostrados) ([material adicional S2, S3 e S4, figs. 2-4](#)).

A RC bruta (IC de 95%) para abaixo do peso, baixa estatura e emaciação associadas a AA foi de 1,92 (1,63-2,27), 2,21 (1,99-2,45) e 2,39 (2,18-2,62), respectivamente ($p < 0,001$). Após o ajuste, foram encontrados uma leve redução do risco de baixa estatura e um aumento do risco para os outros fenótipos, todos estatisticamente significativos ([material adicional S5, tabela 1](#)). A qualidade do ajuste do modelo foi adequada.

As tabelas 1 a 3 mostram as características maternas e dos recém-nascidos de acordo com a altitude e sua associação (RC ajustada, RCA) aos três fenótipos. Para abaixo do peso, idade materna superior ou igual a 35 anos, IMC abaixo de 18,5 kg/m², nuliparidade, hipertensão gestacional, prematuridade e malformações congênitas foram independentemente associados a risco elevado em

Tabela 1 Prevalência das características maternas e dos recém-nascidos e risco ajustado de abaixo do peso de acordo com a altitude geográfica (Jujuy, Argentina, 2009-2014)

Variável		AA (n = 40442)			BA (n = 8214)			RCA (IC DE 95%) ^a
		Total ^b	n	%	Total ^b	n	%	
Nível de escolaridade materna (anos)	< 8	1744	30	1,7	305	10	3,3	1,61 (0,97 – 2,67)
	8-11	1022	16	1,5	466	10	2,1	1,19 (0,64 – 2,23)
	≥ 12	37172	458	1,2	7443	175	2,4	1 (Referência)
IMC materno (Kg/m ²)	< 18,5	1831	23	1,2	276	12	4,3	1,53 ^c (1,02 – 2,30)
	18,5-24,9	19327	241	1,2	3747	82	2,2	1 (Referência)
	25-29,9	7608	77	1,0	1242	30	2,4	0,69 ^c (0,50 – 0,94)
	30-34,9	2549	23	0,9	286	5	1,7	0,51 ^c (0,29 – 0,92)
	≥ 35	8623	140	1,6	2663	66	2,5	1,16 (0,62 – 2,18)
Idade materna (anos)	< 20	9006	129	1,4	1981	54	2,7	0,91 (0,61 – 1,34)
	20-24	11974	128	1,1	2411	63	2,6	1,04 (0,73 – 1,47)
	25-29	8896	96	1,1	1812	26	1,4	1 (Referência)
	30-34	6176	79	1,3	1163	34	2,9	1,31 (0,86 – 1,98)
	≥ 35	3859	72	1,8	844	18	2,1	1,78 ^c (1,13 – 2,81)
Paridade	0	13616	216	1,6	2851	89	3,1	1,72 ^c (1,15 – 2,56)
	1	10451	98	0,9	2039	40	2,0	0,98 (0,65 – 1,46)
	2	6586	65	1,0	1267	19	1,5	0,88 (0,57 – 1,36)
	≥ 3	9285	125	1,3	2057	47	2,3	1 (Referência)
Tuberculose	Não	39240	485	1,2	8046	193	2,4	1 (Referência)
	Sim	209	3	1,4	12	0	0,0	0,70 (0,17 – 9,64)
Diabetes	Não	39207	478	1,2	8062	192	2,4	1 (Referência)
	Sim	128	3	2,3	14	0	0	1,29 (0,95 – 5,21)
Hipertensão	Não	38839	472	1,2	8066	192	2,4	1 (Referência)
	Sim	574	15	2,6	31	1	3,2	2,54 ^c (1,14 – 5,68)
Pré-eclâmpsia	Não	38974	476	1,2	8037	189	2,4	1 (Referência)
	Sim	385	9	2,3	45	2	4,4	1,10 (0,33 – 3,66)
Masculino	Não	19591	224	1,2	4024	88	2,1	1 (Referência)
	Sim	20347	260	1,3	3995	107	2,6	1,05 (0,84 – 1,32)
Malformações congênitas	Não	29213	261	0,8	6434	124	1,9	1 (Referência)
	Sim	366	27	7,3	35	6	17,4	7,66 ^c (4,83 – 12,14)
Prematuridade	Não	37953	404	0,2	7640	171	0,6	1 (Referência)
	Sim	2489	100	16,1	574	24	25,6	1,54 ^c (1,07 – 2,22)

Qui-quadrado de Hosmer-Lemeshow = 4, p = 0,979.

AA, nível de alta altitude; BA, nível de baixa altitude.

^a RCA: RC ajustada para todas as variáveis da tabela.

^b Valores ausentes.

^c p < 0,001.

AA. Sobrepeso e obesidade tipo I foram associados a menor risco em AA (tabela 1).

Para baixa estatura, IMC materno abaixo de 18,5 kg/m² e malformações congênitas foram independentemente associados a risco mais elevado, ao passo que o IMC de obesidade tipo I mostrou menor risco (tabela 2).

Por fim, para emaciação, nuliparidade e malformações congênitas foram independentemente associadas a risco mais elevado, ao passo que sobrepeso e obesidade classe I e prematuridade foram associados a menor risco (tabela 3).

Discussão

No presente estudo, os recém-nascidos em AA na Província de Jujuy mostraram um risco significativamente maior de abaixo do peso, baixa estatura e emaciação e este estudo apresenta uma comprovação clínica e epidemiológica para corroborar o conceito de que se trata de fenótipos antropométricos separados de origem intrauterina. Os fenótipos diferiram em termos de fatores de risco. Como esperado, poucas doenças foram associadas com força semelhante aos fenótipos abaixo do peso, baixa estatura e emaciação; essas

Tabela 2 Prevalência das características maternas e dos recém-nascidos e risco ajustado de baixa estatura de acordo com a altitude geográfica (Jujuy, Argentina, 2009-2014)

Variável		BA (n = 40442)			AA (n = 8214)			RCA (IC de 95%) ^a
		Total ^b	N	%	Total ^b	n	%	
Nível de escolaridade materna (anos)	< 8	1691	40	2,4	289	22	7,6	1,02 (0,71 – 1,48)
	8-11	995	24	2,4	452	20	4,4	1,15 (0,78 – 1,69)
	≥ 12	36468	789	2,2	7202	413	5,7	1 (Referência)
IMC materno (kg/m ²)	< 18,5	1803	54	3,0	270	21	7,8	1,31 ^c (1,01– 1,70)
	18,5-24,9	19008	436	2,3	3628	194	5,3	1 (Referência)
	25-29,9	7425	130	1,8	1203	57	4,7	0,84 (0,71 – 1,00)
	30-34,9	2493	47	1,9	278	7	2,5	0,71 ^c (0,52– 0,97)
	≥ 35	8425	186	2,2	2564	176	6,9	1,03 (0,68 – 1,56)
Idade materna (anos)	< 20	8859	205	2,3	1910	137	7,2	1,02 (0,82 – 1,28)
	20-24	11750	266	2,3	2339	128	5,5	1 (Referência)
	25-29	8726	187	2,1	1762	93	5,3	0,93 (0,76 – 1,13)
	30-34	6041	110	1,8	1113	54	4,9	0,85 (0,66 – 1,08)
	≥ 35	3754	84	2,2	816	42	5,1	0,95 (0,72 – 1,27)
Paridade	0	13387	327	2,4	2749	169	6,1	1 (Referência)
	1	10238	211	2,1	1983	109	5,5	1,13 (0,89 – 1,14)
	2	6466	147	2,3	1234	68	5,5	0,99 (0,78 – 1,25)
	≥ 3	9063	168	1,9	1977	109	5,5	1,15 (0,91 – 1,46)
Tuberculose	Não	38008	820	2,2	7786	447	5,7	1 (Referência)
	Sim	204	5	2,5	12	0	0,0	1,21 (0,44 – 3,32)
Diabetes	Não	38375	1212	3,3	7896	536	7,3	1 (Referência)
	Sim	121	4		15	1	0	0,50 (0,07 – 3,69)
Hipertensão	Não	37636	809	2,1	7808	445	5,7	1 (Referência)
	Sim	545	18	3,3	29	0	0,0	1,21 (0,65 – 2,27)
Pré-eclâmpsia	Não	37770	808	2,1	7778	440	5,7	1 (Referência)
	Sim	362	15	4,1	45	3	6,7	1,30 (0,65 – 2,59)
Masculino	Não	18801	624	3,2	3736	295	7,3	1 (Referência)
	Sim	19500	642	3,2	3752	253	6,3	0,87 (0,76 – 1,00)
Malformações congênitas	Não	28954	820	2,8	6365	352	5,5	1 (Referência)
	Sim	355	29	8,1	33	6	18,2	2,60 ^c (1,67– 4,06)
Prematuridade	Não	37397	981	2,6	7519	445	5,9	1 (Referência)
	Sim	2170	285	13,3	517	103	19,9	1,23 (0,97 – 1,58)

Qui-quadrado de Hosmer-Lemeshow = 4,25, p = 0,833.

AA, nível de alta altitude; BA, nível de baixa altitude.

^a RC ajustada para todas as variáveis da tabela.

^b Valores ausentes.

^c p < 0,001.

doenças são, em grande parte, reconhecidas como fatores de risco universais, ou seja, IG, desnutrição materna, histórico obstétrico, malformações congênitas. Outros fatores, em especial tuberculose, têm uma ampla gama de gravidade, apresentações e tempo durante a gravidez não específica aos fenótipos. Por outro lado, sobrepeso e obesidade tipo I mostraram redução do risco entre 30% e 50% para os três fenótipos (um efeito bem descrito que se deve ao aumento do peso ao nascer e deposição de gordura).

Não há registros locais comparáveis sobre a prevalência dos fenótipos nutricionais em recém-nascidos avaliados para IG com o padrão IG-21, exceto o fenótipo abaixo do peso.¹⁷ Digna de nota, neste estudo,¹⁷ a prevalência de abaixo do

peso calculada a partir das certidões de nascimento em 2013 no nordeste da Argentina, onde a Província de Jujuy está localizada, foi semelhante à verificada neste estudo em recém-nascidos a termo. Os registros argentinos sobre a prevalência desses fenótipos referem-se às populações de crianças com mais de seis meses de idade, calculada com base no padrão da OMS.¹⁸ O Inquérito Nacional de Nutrição e Saúde [*Encuesta Nacional de Nutrición y Salud*] feito na Argentina em 2004-2005 estabelece para a população de Jujuy, independentemente da altitude geográfica, uma prevalência de 1,8% (IC de 95% 0,8-4,1), 9,5% (IC de 95% 5,3-16,6) e 0,6% (IC de 95% 0,3-1,4) de abaixo do peso, baixa estatura e emaciação, respectivamente.¹⁸ Um estudo

Tabela 3 Prevalência das características maternas e dos recém-nascidos e risco ajustado de emaciação de acordo com a altitude geográfica (Jujuy, Argentina, 2009-2014)

Variável		BA (n = 40442)			AA (n = 8214)			RCA (IC DE 95%) ^a
		Total ^b	n	%	Total ^b	n	%	
Nível de escolaridade materno (anos)	< 8	1677	82	4,9	289	11	3,8	1,03 (0,75– 1,41)
	8-11	989	40	4,0	447	49	11,0	1,16 (0,85– 1,59)
	≥ 12	36165	1493	4,1	7194	687	9,5	1 (Referência)
IMC materno (kg/m ²)	< 18,5	1781	94	5,3	269	34	12,6	1,23(0,99– 1,53)
	18,5-24,9	18907	847	4,5	3636	365	10,0	1 (Referência)
	25-29,9	7398	247	3,3	1209	89	7,4	0,71 ^c (0,61–,83)
	30-34,9	2480	83	3,3	273	24	8,8	0,76 ^c (0,59–0,98)
	≥35	8265	344	4,2	2543	235	9,2	0,68 (0,44– 1,03)
Idade (anos)	<20	8741	447	5,1	1903	196	10,3	0,91 (0,75– 1,09)
	20-24	11669	475	4,1	2342	233	9,9	0,99 (0,84– 1,17)
	25-29	8703	330	3,8	1754	139	7,9	1 (Referência)
	30-34	5994	226	3,8	1123	102	9,1	1,02 (0,83– 1,25)
	≥35	3698	137	3,7	805	77	9,6	1,16 (0,91– 1,48)
Paridade	0	13268	728	5,5	2747	320	11,6	1,64 ^c (1,35–2,01)
	1	10146	383	3,8	1972	176	8,9	1,24 (0,97– 1,44)
	2	6415	211	3,3	1239	84	6,8	0,18 (0,79– 1,17)
	≥ 3	9002	293	3,3	1972	167	8,5	0,89 (0,72– 1,11)
Tuberculose	Não	37685	1564	4,2	7774	739	9,5	1 (Referência)
	Sim	204	12	5,9	12	1	8,3	1,74 (0,90– 3,32)
Diabetes	Não	37332	1557	4,2	7797	742	9,5	1 (Referência)
	Sim	526	20	3,8	27	1	3,7	0,97 (0,50– 1,85)
Hipertensão	Não	37455	1561	4,2	7767	736	9,5	1 (Referência)
	Sim	354	11	3,1	44	5	11,4	0,95 (0,46–1,96)
Pré-eclâmpsia	Não	18305	791	4,1	3607	378	9,5	1 (Referência)
	Sim	18911	824	4,2	3576	369	9,4	0,95 (0,46–1,96)
Masculino	Não	18305	791	4,1	3607	378	9,5	1 (Referência)
	Sim	18911	824	4,2	3576	369	9,4	0,92 (0,83 –1,03)
Malformações congênitas	Não	28610	11457	4,0	6310	654	10,3	1 (Referência)
	Sim	335	29	8,7	32	8	25	2,52 ^c (1,69–3,75)
Prematuridade	Não	37335	1234	3,3	7505	601	8,1	1 (Referência)
	Sim	1496	381	25,4	425	146	34,3	0,64 ^c (0,48 –0,84)

Qui-quadrado de Hosmer-Lemeshow = 1,92, p = 0,983.

AA, nível de alta altitude; BA, nível de baixa altitude.

^a RC Ajustada para todas as variáveis da tabela.

^b Valores ausentes.

^c p < 0,01.

latino-americano¹⁹ comparou os percentis do IG-21 com os recém-nascidos peruanos nascidos com > 3.400 m.a.s.l. e não encontrou diferenças significativas com relação ao padrão IG-21, porém a prevalência de abaixo do peso, baixa estatura e emaciação não foi estimada.

As prevalências observadas dos fenótipos dos recém-nascidos foram relativamente baixas, principalmente para abaixo do peso e baixa estatura, pois elas também são menores do que os pontos de corte para relevância clínica < 10% e < 20%, respectivamente, sugeridos pela OMS.²⁰ A baixa estatura ao nascer parece ter uma prevalência relativamente baixa mesmo em configurações de baixa renda, porém aumenta de forma acentuada com a idade gestacional.²¹

Esses resultados são de certa forma semelhantes a um estudo anterior⁹ de comprometimento do crescimento fetal, que atende aos critérios de elegibilidade individuais, ao passo que a baixa estatura afetou 3,8% e emaciação 3,4% de uma população de recém-nascidos de baixo risco.

Em uma análise recente dos fatores de riscos de baixa estatura na infância em países em desenvolvimento, o principal fator de risco em todo o mundo foi restrição do crescimento fetal (RCF), definido como nascimento a termo e pequeno para a idade gestacional, que enfatiza a necessidade de indicadores confiáveis do crescimento fetal.²² Das 12 doenças estudadas, idade materna avançada, IMC abaixo de 18,5 kg/m², hipertensão, malformações congênitas e

prematuridade foram mais fortemente associados ao risco mais elevado ajustado de abaixo do peso do que baixa estatura e emaciação em AA. A prevalência de tuberculose é três vezes maior em altitude (53 x 10.000 recém-nascidos) e ela foi associada somente a emaciação, ao passo que a nuliparidade mostrou risco semelhante de abaixo do peso e emaciação. Não foi encontrada comprovação estatisticamente significativa de associação independente com quaisquer dos fenótipos estudados para as outras doenças.

Em AA, as malformações congênitas foram associadas à duplicação do risco de baixa estatura (RCA: 2,62) e emaciação (RCA: 2,52), porém o risco foi sete vezes maior para abaixo do peso (RCA: 7,66).

Na Província de Jujuy, e com o uso da mesma fonte, Grandi et al.²³ demonstraram que a prevalência de prematuridade, PIG e restrição do crescimento fetal mostram um aumento da relação com a altitude geográfica, na qual os dois últimos indicadores – acima de 3.500 m.a.s.l. – podem significativamente duplicar os valores encontrados no nível do mar. No noroeste da Argentina, outros estudos chegaram à mesma conclusão,²⁴ na qual um aumento na prematuridade devido a um aumento na altitude pode até mesmo representar uma vantagem adaptativa para os nascimentos prematuros nessas condições, conforme encontrado neste estudo para emaciação, com redução do risco ajustado de quase 40%.

Outra explicação é que há três possíveis opções para a presença de um acometimento súbito que comprometa o crescimento fetal nessas condições: continuidade da gestação resultando em um recém-nascido com restrição do crescimento fetal, interrupção espontânea da gravidez ou indicada pelo médico com nascimento prematuro consequente ou morte fetal.

Esse histórico justificaria a hipótese de que, em regiões de altitude e por meio de um mecanismo evolucionário, podem ocorrer prematuridade e morte fetal devido às reduções evidentes da tensão de O₂ acima de 2.000 m.a.s.l., sugere um efeito limite além do qual as pequenas reduções no fornecimento de O₂ podem reduzir substancialmente a oxigenação fetal.²⁵ Isso é reafirmado por um relatório do Departamento de Estatísticas e Informações de Saúde do Ministério da Saúde da Argentina (DEIS), informa que a contribuição dos fetos prematuros (< 37^o semanas) para a mortalidade fetal em Jujuy foi de 72% em 2013.

A altitude geográfica e as complicações de hipertensão na gravidez podem reduzir de maneira independente o peso ao nascer,²⁶ um fenômeno encontrado em recém-nascidos na Província de Jujuy acima de 2.000 m.a.s.l.^{12,15} e no estudo atual (tabela 1).

A baixa estatura constitui um indicador global de bem-estar infantil, reflete as desigualdades sociais e descreve os resultados específicos frequentes do período neonatal (baixo peso ao nascer, pequeno para a idade gestacional, prematuridade, baixo para a idade gestacional e perímetro cefálico pequeno). Por esse motivo, a importância da avaliação desse indicador em recém-nascidos foi recentemente enfatizada do ponto de vista dos primeiros 1.000 dias de vida. A baixa estatura fetal pode estar relacionada a condições orgânicas (por exemplo, malformações) e é amplamente considerada um processo cumulativo de longo prazo análogo à desnutrição crônica em crianças,²⁷ que precisa de exposição a um ou mais fatores de risco por vários meses

ou durante toda a gravidez. Por outro lado, a emaciação neonatal provavelmente reflete as exposições agudas nas semanas anteriores ao parto, com deposição de gordura mais rápida.²⁸ Outro, contudo, sugere que as diferenças na gravidade, em vez do tempo e da duração dos acometimentos súbitos, resultam em fenótipos distintos de comprometimento do crescimento fetal e a emaciação representa os casos mais graves.²⁹ O fato de que a prevalência dos fenótipos difere em termos da apresentação e da prevalência da IG entre as gravidezes prematuras e a termo sugere diferentes fatores de risco (como diabetes, hipertensão ou pré-eclâmpsia em AA) e, consequentemente, aumento da interrupção das gravidezes por indicação médica para proteger o bem-estar materno e fetal.

A maior parte dos fatores maternos considerados neste estudo foi fracamente associada ou constitui um fator de proteção com diferenças de fenótipo devido à altitude, principalmente baixa estatura. Portanto, essas diferenças provavelmente podem ser atribuídas ao efeito enfatizado da hipóxia de altitude que interage com outras características desses ecossistemas não considerados nesta análise (nutricionais, socioeconômicas, genéticas, étnicas, sociodemográficas e geográficas).^{10,11,30} O padrão de crescimento pré-natal dos recém-nascidos na Província de Jujuy lembra o padrão encontrado nos ecossistemas de altitude em outros estágios ontogenéticos. De fato, vários estudos com crianças, adolescentes e adultos da Província de Jujuy sobre seu crescimento indicam que as crianças são mais baixas e mais leves do que as que moram próximo ao nível do mar.^{10,13} Contudo, como o comprometimento do crescimento fetal encontrado na população em AA é uma síndrome complexa, são necessárias caracterização e validação adicionais dos fenótipos em diferentes populações.

Os principais pontos fortes do estudo são a grande amostra representativa de altitude geográfica, a identificação dos fatores de risco de três fenótipos associados à restrição do crescimento fetal, sabidamente associados a baixo peso ao nascer, e a introdução do IG-21 como uma boa ferramenta epidemiológica a ser usada em estudos futuros.

Limitações

A principal limitação é a amostra final, 61,2% dos recém-nascidos vivos, provavelmente porque foram incluídos somente nascimentos registrados em instalações públicas. As outras limitações foram informações incompletas e a IG estimada pela data da última menstruação, conforme recomendado pelo DEIS. Por outro lado, os modelos explicaram riscos de baixa altitude de acordo com os diferentes fenótipos, pois os fatores sabidamente associados ao crescimento fetal (tabagismo materno, uso de drogas ilícitas, histórico de baixo peso ao nascer e prematuridade, condição etc.) não foram registrados.

Conclusão

Os riscos de abaixo do peso, baixa estatura e emaciação foram maiores em altitude mais elevada e foram associados a doenças maternas e fetais reconhecidas. O uso desses três fenótipos ajudará a priorizar as intervenções preventivas e focar no manejo da desnutrição fetal.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Apêndice A. Material adicional

Pode-se consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em [doi:10.1016/j.jpdp.2018.06.012](https://doi.org/10.1016/j.jpdp.2018.06.012).

Referências

- Rohrer F. Der Index der Körperfülle als Maß des Ernährungszustandes. *Münch Med Wochenschr.* 1921;68:580–2.
- Grandi C, Tapia JL, Marshall G, Neocosur perinatal network. Avaliação da severidade, proporcionalidade e risco de morte em recém-nascidos de muito baixo peso com restrição do crescimento fetal. Análise multicêntrica sul-americana. *J Pediatr (Rio J).* 2005;81:198–204.
- Hunt K, Kennedy SH, Vatish M. Definitions and reporting of placental insufficiency in biomedical journals: a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;205:146–9.
- Soundarya M, Basavaprabhu A, Raghuvēera K, Baliga B, Shivanagaraja B. Comparative assessment of fetal malnutrition by anthropometry and CAN Score. *Iran J Pediatr.* 2012;22:70–6.
- Pereira da Silva L. Neonatal anthropometry: a tool to evaluate the nutritional status and predict early and late risks. In: Preedy VR, editor. *Handbook of anthropometry: physical measures of human form in health and disease.* New York: Springer; 2012. p. 1079–104.
- Garza C. Fetal neonatal, infant, and child international growth standards: an unprecedented opportunity for an integrated approach to assess growth and development. *Adv Nutr.* 2015;6:383–90.
- Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma E, Bertino E, Altman D, et al., International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (Intergrowth-21st). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the Intergrowth-21st Project. *Lancet.* 2014;384:857–68.
- WHO Multicenter Growth Reference Study Group. Enrollment and baseline characteristics in the WHO Multicenter Growth Reference Study. *Acta Paediatr.* 2006;95:7–13.
- Victora CG, Villar J, Barros FC, Ismail L, Chumlea C, Pappageorgiou A, et al., International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (Intergrowth-21st). Anthropometric characterization of impaired fetal growth: risk factors for and prognosis of newborns with stunting or wasting. *JAMA Pediatr.* 2015;169:e151431.
- Greksa E, Caceres LP, Paredes-Fernandez L, Paz-Zamora M, Caceres E. The physical growth of urban children at high altitude. *Am J Phys Anthropol.* 1984;65:315–22.
- Román E, Bejarano I, Alfaro E, Abdo G, Dipierri J. Geographical altitude, size, mass and body surface area in children (1–4 years) in the Province of Jujuy (Argentina). *Ann Hum Biol.* 2015;42:431–8.
- Alvarez P, Dipierri JE, Bejarano IF, Alfaro Gómez E. Variación altitudinal del peso al nacer en la Provincia de Jujuy. *Arch Argent Pediatr.* 2002;100:440–7.
- Bejarano IF, Alfaro EL, Dipierri J, Grandi C. Variabilidad inter-poblacional y diferencias ambientales, maternas y perinatales del peso al nacimiento. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá.* 2009;28:29–39.
- Bejarano IF, Dipierri JE, Andrade A, Alfaro EL. Geographic altitude, surnames, and height variation of Jujuy (Argentina) conscripts. *Am J Phys Anthropol.* 2009;138:158–63.
- Moreno Romero S, Dipierri J, Marrodán MD. Peso al nacimiento en ecosistemas de altura: noroeste argentino Susques. *Obs Medioambient.* 2003;6:161–76.
- Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996;87:163–8.
- Revollo GB, Martínez JI, Grandi C, Alfaro EL, Dipierri JE. Prevalence of underweight and small for gestational age in Argentina: comparison between the Intergrowth-21st standard and an Argentine reference. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115:547–55.
- Durán P, Mangialavori G, Biglieri A, Kogan L, Abeyá Gilardon E. Estudio descriptivo de la situación nutricional en niños de 6-72 meses de la República Argentina: resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNYs). *Arch Argent Pediatr.* 2009;107:397–404.
- Villamonte-Calanche W, Manrique-Corazao F, Jeri-Palomino M, De-La-Torre C, Roque-Roque JS, Wilson NA. Neonatal anthropometry at 3400 m above sea level compared with Intergrowth 21st standards. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30:155–8.
- Physical status: the use and interpretation of anthropometry, vol. 854. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser;* 1995. p. 1–452.
- Victora C, de Onis M, Hallal P, Shrimpton R. Worldwide timing of growth faltering: revisiting implications for interventions. *Pediatrics.* 2010;125:e473–80.
- Danaei G, Andrews K, Sudfeld C, Fink G, McCoy D, Peet E, et al. Risk factors for childhood stunting in 137 developing countries: a comparative risk assessment analysis at global, regional, and country levels. *PLoS Med.* 2016;13:e1002164.
- Grandi C, Dipierri J, Luchtenberg G, Moresco A, Alfaro E. Effect of high altitude on birth weight and adverse perinatal outcomes in two Argentine populations. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2013;70:55–62.
- Candelas N, Terán JM, López Barbancho D, Díaz M, Lomaglio D, Marrodán M. Altitude effect on birth weight and prematurity in the Province of Catamarca (Argentina). *Am J Hum Biol.* 2015;27:526–9.
- Julian CG. High altitude during pregnancy. *Clin Chest Med.* 2011;32:21–31.
- Keyes LE, Armaza JF, Niermeyer S, Vargas E, Young D, Moore L. Intrauterine growth restriction, preeclampsia, and intrauterine mortality at high altitude in Bolivia. *Pediatr Res.* 2003;54:20–5.
- de Onis M, Branca F. Childhood stunting: a global perspective. *Matern Child.* 2016;12:12–26.
- Villar J, Belizan JM. The timing factor in the pathophysiology of the intrauterine growth retardation syndrome. *Obstet Gynecol Surv.* 1982;37:499–506.
- Kramer M, McLean F, 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.
- Pawson IG, Huicho L, Muro M, Pacheco A. Growth of children in two economically diverse Peruvian high-altitude communities. *Am J Hum Biol.* 2001;13:323–40.