

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia
Mestrado em Epidemiologia

Dissertação de Mestrado



**Associação entre posição socioeconômica ao nascer e potencial genético de
crescimento**

Karisa Roxo Brina

Pelotas, 2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia

Associação entre posição socioeconômica ao nascer e potencial genético de crescimento

Mestranda: Karisa Roxo Brina

Orientador: Fernando Pires Hartwig

Coorientador: Thiago Melo Santos

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas para obtenção do título de Mestre.

Pelotas, 2023

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

B858a Brina, Karisa Roxo

Associação entre posição socioeconômica ao nascer e potencial genético de crescimento / Karisa Roxo Brina ; Fernando Pires Hartwig, orientador ; Thiago Melo Santos, coorientador. — Pelotas, 2023.

99 f.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, 2023.

1. Epidemiologia. 2. Genética. 3. Altura. 4. Curvas de crescimento. I. Hartwig, Fernando Pires, orient. II. Santos, Thiago Melo, coorient. III. Título.

CDD : 614.4

Elaborada por Elionara Giovana Rech CRB: 10/1693

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da
Universidade Federal de Pelotas para obtenção do título de mestre.

Banca examinadora:

Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta

Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Christian Loret de Mola

Universidade Federal do Rio Grande

Prof. Dr. Fernando Pires Hartwig (orientador)

Universidade Federal de Pelotas

Pelotas, 03 de março de 2023.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a minha família pelo amor e cuidado de uma vida inteira. Sem vocês nada disso seria possível. Agradeço aos meus pais por desde sempre terem investido na minha educação e por terem me ensinado o quanto ela é importante e preciosa. Agradeço aos meus irmãos por todo apoio. Agradeço às minhas amigas pelo incentivo e pelos momentos especiais.

Agradeço ao Peter pela paciência e amor. Por acreditar em mim quando eu já não acredito, por me dar a força que às vezes falta e por estar sempre ao meu lado.

Agradeço aos professores que passaram pela minha vida, com certeza carrego comigo um pouco de cada um. Agradeço imensamente aqueles que me apresentaram a ciência e fizeram com que a pesquisa se tornasse parte de mim. Os muitos dias no laboratório, experimentos que deram errado e contagem de infinitas células por lâmina contribuíram grandemente para meu crescimento profissional e são especiais na bagagem que carrego.

Agradeço ao PPGEpi pela dedicação e excelência com que desempenham suas atividades. É um orgulho fazer parte do programa. Agradeço por participar da equipe da Coorte de 1982. Fiz amizades que quero levar para a vida. Obrigada, pessoal do QG 82, por tornarem meus dias mais leves e alegres. Agradeço aos colegas do mestrado pela parceria, em especial à Luísa, minha dupla querida, que sigamos na nossa sintonia; à Jacke por ser um porto seguro e à Camila pelo apoio e desabafos na estrada.

Agradeço especialmente ao meu orientador, Fernando e ao meu coorientador, Thiago. Obrigada pela dedicação, paciência e confiança. Acredito que não poderia ter tido melhores mestres nessa etapa. Vocês foram essenciais para a execução desse trabalho e também para o meu crescimento profissional e pessoal. Vocês são grandes exemplos para mim e me orgulho muito de poder contar com vocês nessa jornada.

Agradeço a todos que de alguma forma contribuíram com este trabalho.

Por fim, agradeço àquele que não está mais aqui, aquele que estaria infinitamente mais feliz do que eu por mais essa etapa, àquele que sentiria um orgulho que não caberia no peito. Obrigada por ter me ensinado a ser forte e a lutar pelos meus sonhos. Obrigada, pai.

Resumo

Brina, Karisa Roxo. **Associação entre posição socioeconômica ao nascer e potencial genético de crescimento** [dissertação de mestrado]. Pelotas: Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas; 2023.

A altura é uma característica complexa e multifatorial, que apresenta padrão poligênico e alta herdabilidade. É um importante marcador de desenvolvimento físico, estando frequentemente associada com desfechos em saúde.

A posição socioeconômica ao nascer é um indicador das adversidades no início da vida, sendo descrito na literatura que, em média, indivíduos de menor nível socioeconômico apresentam maior prevalência de déficit de crescimento na infância e menor altura na vida adulta.

Apesar da grande plausibilidade de que a associação entre pobreza e altura ocorra por fatores modificáveis (como nutrição e infecções), existe a possibilidade de que esta associação ocorra ao menos em parte devido a diferenças de potencial genético de crescimento entre subgrupos vulneráveis e privilegiados da população. Esta possibilidade poderia inclusive ter importantes implicações práticas. Um exemplo disso é na aplicação de curvas de crescimento padronizadas para populações heterogêneas (por exemplo, que apresentam grandes desigualdades), o que só é válido mediante o pressuposto de igualdade de potencial genético de crescimento entre os diferentes subgrupos.

Nesta dissertação, este pressuposto foi avaliado empiricamente na coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 utilizando-se um escore genético composto por ~700 variantes genéticas como marcador de potencial genético de crescimento. Após ajuste para ancestralidade genômica, o escore genético de altura esteve positivamente associado com o comprimento dos participantes da coorte aos 2 anos, com a altura aos 30 anos, o que permitiu o uso deste escore como marcador de potencial genético. Inclusive, não houve forte evidência de que a associação entre o escore e altura varia conforme a ancestralidade dos participantes da coorte. Esta avaliação empírica foi necessária uma vez que o escore foi criado a partir de estudos em populações majoritariamente europeias, diferentemente da população brasileira.

A posição socioeconômica ao nascer foi positivamente associada com comprimento, altura (associações estas já conhecidas) e escore genético. Este

resultado indica que há diferença de potencial genético entre os subgrupos mais e menos socialmente privilegiados desta população. Portanto, estes achados estariam de acordo com a hipótese de que o pressuposto de igualdade de potencial genética pode estar equivocado.

Concluimos que o potencial genético de crescimento pode diferir entre os subgrupos socioeconômicos da população, fato que requer replicação em diferentes populações. A magnitude desta diferença também deve ser melhor estudada, pois uma diferença pequena não necessariamente invalidaria a aplicação das curvas de crescimento para populações heterogêneas.

Palavras-chave:

Altura; Genética; Curvas de Crescimento.

Apresentação

A presente dissertação de mestrado, exigência para obtenção do título de mestre, pelo Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, é composta pelos seguintes itens:

1 - Projeto de Pesquisa, apresentado e defendido no dia 14 de setembro de 2021, com incorporação das sugestões do revisor, professor Dr. Bernardo Lessa Horta.

2 - Relatório do trabalho de campo.

3 - Artigo original *Association of socioeconomic position at birth and genetic growth potential in the 1982 Pelotas birth cohort* a ser submetido para o periódico International Journal of Epidemiology.

4 - Comunicado para a imprensa.

SUMÁRIO

PROJETO DE PESQUISA.....	10
RELATÓRIO DO TRABALHO DE CAMPO.....	60
ARTIGO ORIGINAL.....	63
COMUNICADO PARA A IMPRENSA.....	97

PROJETO DE PESQUISA

Karisa Roxo Brina

Associação entre posição socioeconômica ao nascer e potencial genético de crescimento

Projeto de Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Pires Hartwig

Coorientador: Me. Thiago Melo Santos

Pelotas, 2021

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	16
3	JUSTIFICATIVA.....	33
4	MODELO CONCEITUAL E MARCO TEÓRICO.....	36
5	OBJETIVOS.....	40
5.1	OBJETIVO GERAL.....	40
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	41
6	HIPÓTESES.....	41
7	METODOLOGIA.....	41
7.1	DELINEAMENTO.....	42
7.2	METODOLOGIA DA COORTE DE NASCIMENTOS 1982	42
7.3	POPULAÇÃO-ALVO.....	43
7.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	43
7.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	43
7.6	DEFINIÇÃO OPERACIONAL DOS DESFECHOS	43
7.7	DEFINIÇÃO OPERACIONAL DA EXPOSIÇÃO	44
7.8	DEFINIÇÃO OPERACIONAL DAS COVARIÁVEIS.....	45
7.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
8	VANTAGENS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	48
8.1	VANTAGENS.....	48
8.2	LIMITAÇÕES	48
9	ASPECTOS ÉTICOS.....	49
10	FINANCIAMENTO.....	49
11	DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS.....	49
12	CRONOGRAMA.....	50
13	REFERÊNCIAS.....	51

Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma da busca da bibliográfica e seleção de artigos.	16
Figura 2. Modelo conceitual para a relação entre fatores que influenciam e determinam a altura.	40
Figura 3. Cronograma das atividades programadas para elaboração da dissertação.	50

Lista de quadros

Quadro 1. Resumos dos artigos incluídos na revisão de literatura.....	17
--	----

Lista de tabelas

Tabela 1. Associação entre o escore alélico (escore Z) e comprimento aos 2 e altura aos 30 anos (cm).....	47
Tabela 2. Associação entre posição socioeconômica ao nascer (quintis) e comprimento aos 2 e altura aos 30 anos (cm).	47
Tabela 3. Associação entre posição socioeconômica ao nascer (quintis) e escore genético de altura (escore Z).....	47

1 INTRODUÇÃO

A altura é uma característica amplamente estudada em diferentes áreas do conhecimento – como antropologia, economia e epidemiologia – podendo ser interpretada de diversas formas, de acordo com a área de estudo. Em economia, pode ser utilizada como um marcador de prosperidade. Na epidemiologia, existe uma forte relação entre determinantes de saúde – como nutrição e posição socioeconômica – e altura, que por sua vez também apresenta associação com diversos desfechos de saúde, em que a altura pode conferir vantagens, como capacidade pulmonar aumentada (BATTY et al., 2009; GERMAN; MESCH; HOCHBERG, 2020; PERKINS et al., 2016). Altura também pode ser utilizada como um indicador da dimensão física do capital humano, tendo em vista que indivíduos expostos a piores condições de desenvolvimento físico na infância e na adolescência em média têm menor altura na fase adulta, refletindo na menor probabilidade de atingir seu potencial genético de crescimento (VICTORA et al., 2008).

A altura também apresenta grande importância como marcador de desenvolvimento infantil. Um dos principais exemplos são as curvas de crescimento infantil desenvolvidas por instituições como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o estudo INTERGROWTH. Estas curvas estimam o padrão esperado de crescimento de uma criança que tenha acesso às condições necessárias para um desenvolvimento físico adequado. A curva de altura/comprimento para idade é amplamente utilizada para monitorar o crescimento de crianças, bem como em estudos epidemiológicos para determinar a prevalência de subnutrição infantil (DE ONIS, 2006a; PAPAGEORGHIU et al., 2018).

A altura e seus determinantes têm sido estudados durante anos. Existem estudos do início do século XX em que já se avaliava como a altura poderia ser influenciada por características ambientais e genéticas (PEARSON; LEE, 1903). Ainda no século XX, Boas (1912) avaliou altura entre imigrantes e nativos dos Estados Unidos e sugeriu que variações no corpo tinham como causa mudanças sociais e o ambiente.

Os padrões de altura vêm mudando ao longo dos anos, com o desenvolvimento e industrialização das sociedades e, por consequência, melhora nas condições de vida. Sendo assim, espera-se que em países de melhores condições socioeconômicas, de saúde e de alimentação, exista um aumento nos padrões de

crescimento/altura (BOGIN, 2013; MYBURGH et al., 2017). Estas mudanças vem sendo documentadas desde a metade do século 19, principalmente com dados sobre homens por meio de registros militares (COLE, 2003; VICTORA et al., 1989; VISSCHER; MCEVOY; YANG, 2010).

Atualmente é bem estabelecido na literatura que a altura é uma característica complexa e multifatorial, influenciada tanto por fatores genéticos quanto por fatores ambientais (ou seja, não-genéticos). O componente genético da altura apresenta padrão poligênico, ou seja, a altura é influenciada por múltiplos genes, cada um com um pequeno efeito (BATTY et al., 2009; SILVENTOINEN et al., 2019). A altura apresenta elevada herdabilidade (proporção da variabilidade de uma característica influenciada por fatores genéticos), com estimativas acima de 50% (e por vezes substancialmente maiores) em diversas populações (JELENKOVIC et al., 2016; WAINSCHEIN et al., 2021; YANG et al., 2015). A herdabilidade pode ser demonstrada pela semelhança de altura entre filhos e pais. Porém, mesmo entre irmãos existe variabilidade de altura, o que pode ser devido a fatores ambientais (MYRSKYLÄ et al., 2013; SILVENTOINEN et al., 2019; WOOD et al., 2014).

Além de determinantes genéticos, a altura apresenta importantes determinantes não-genéticos, tais como determinantes sociais. Os fatores sociais tipicamente relacionados a menor altura são indicadores de menor acesso a recursos e de piores condições de desenvolvimento (MUMM et al., 2017; PERKINS et al., 2016). Dentre os determinantes sociais de menor altura mais descritos na literatura, destacam-se: baixa renda, pais com baixa escolaridade e aglomeração domiciliar (ou seja, elevado número de residentes no domicílio). (BHARATI, 1981; GHOSH; BANDYOPADHYAY, 2006; LI; MANOR; POWER, 2004; MAGNUSSON; RASMUSSEN; GYLLENSTEN, 2006).

O menor nível socioeconômico, especialmente ao nascer e na infância, impacta o acesso a nutrição de qualidade, a qual desempenha papel fundamental no desenvolvimento de características corporais, como peso e altura (KARRA; SUBRAMANIAN; FINK, 2017; PERKINS et al., 2016; REBATO et al., 2001). Além disso, menor nível socioeconômico é um forte determinante de outras dimensões do capital humano, como desenvolvimento cognitivo, escolaridade e renda na fase adulta, bem como piores condições de saúde física e mental (GERMAN; MESCH; HOCHBERG, 2020). Ou seja, a posição socioeconômica associa-se a diferenças de oportunidades entre as pessoas, tanto no que diz respeito ao desenvolvimento físico,

emocional e intelectual, quanto nas oportunidades que terão ao longo da vida, impactando no acesso a melhores condições de saúde e desenvolvimento (BATTY et al., 2009; SILVA et al., 2018).

Frequentemente, os determinantes genéticos e ambientais da altura são estudados separadamente. Porém, existem cada vez mais evidências de importantes interrelações entre fatores genéticos e ambientais na determinação de características complexas (BENTLEY et al., 2019; DE LAS FUENTES et al., 2020). Considerando o forte componente genético da altura, diferenças no potencial genético de crescimento entre diferentes subgrupos da população poderiam ocasionar importantes diferenças de altura entre estes subgrupos. Um exemplo disso são as curvas de crescimento, estimadas em amostras expostas a condições ideais de desenvolvimento físico, tais como: duração recomendada da amamentação, mães não-fumantes, nascimentos únicos e ausência de problemas de saúde (DE ONIS, 2006b; PAPAGEORGHIU et al., 2018). Portanto, a aplicação destas curvas a subgrupos da população expostos a condições não-ideais necessariamente requer extrapolação dos resultados a subgrupos não efetivamente incluídos na amostra, partindo do princípio de que tais subgrupos possuem o mesmo potencial genético que a população incluída na amostra. O presente projeto propõe avaliar o pressuposto que o potencial genético de crescimento é similar entre crianças nascidas em diferentes condições socioeconômicas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Foi realizada uma busca na literatura a fim de identificar os estudos que avaliaram a intersecção entre altura, nível socioeconômico e genética. A base de artigos consultada foi a PubMed em 22 de abril de 2021, utilizando a seguinte combinação de descritores: ("height" OR "growth" OR "length" OR "stature" OR "body size") AND ("socioeconomic status" OR "socioeconomic position" OR "socioeconomic factors" OR "social class" OR "social classes" OR "income" OR "wealth" OR "poverty") AND ("genetics" OR "genetic" OR "polymorphism" OR "genotype" OR "genetic potential"). Não foram utilizados filtros para restringir tipo de população, época ou idioma.

Os artigos foram selecionados da seguinte forma: 1º) triagem por meio da leitura dos títulos dos artigos recuperados por meio da busca, eliminando-se apenas

artigos que claramente não cumpriam os critérios de inclusão; 2º) triagem por meio da leitura dos resumos dos artigos remanescentes, em que se procurou identificar as publicações que contemplam os termos da busca no resumo; 3º) seleção final dos artigos originalmente identificados por meio da leitura na íntegra, visando identificar publicações que relacionam pelo menos um par das variáveis (nível socioeconômico, altura e genética); 4º) consulta da bibliografia dos artigos selecionados a fim de encontrar artigos não capturados pela busca inicial (bibliografia adicional). A Figura 1 sintetiza o processo de seleção de artigos. O Quadro 1 traz um resumo das principais características e resultados dos artigos originais e artigos de revisão incluídos nessa revisão.

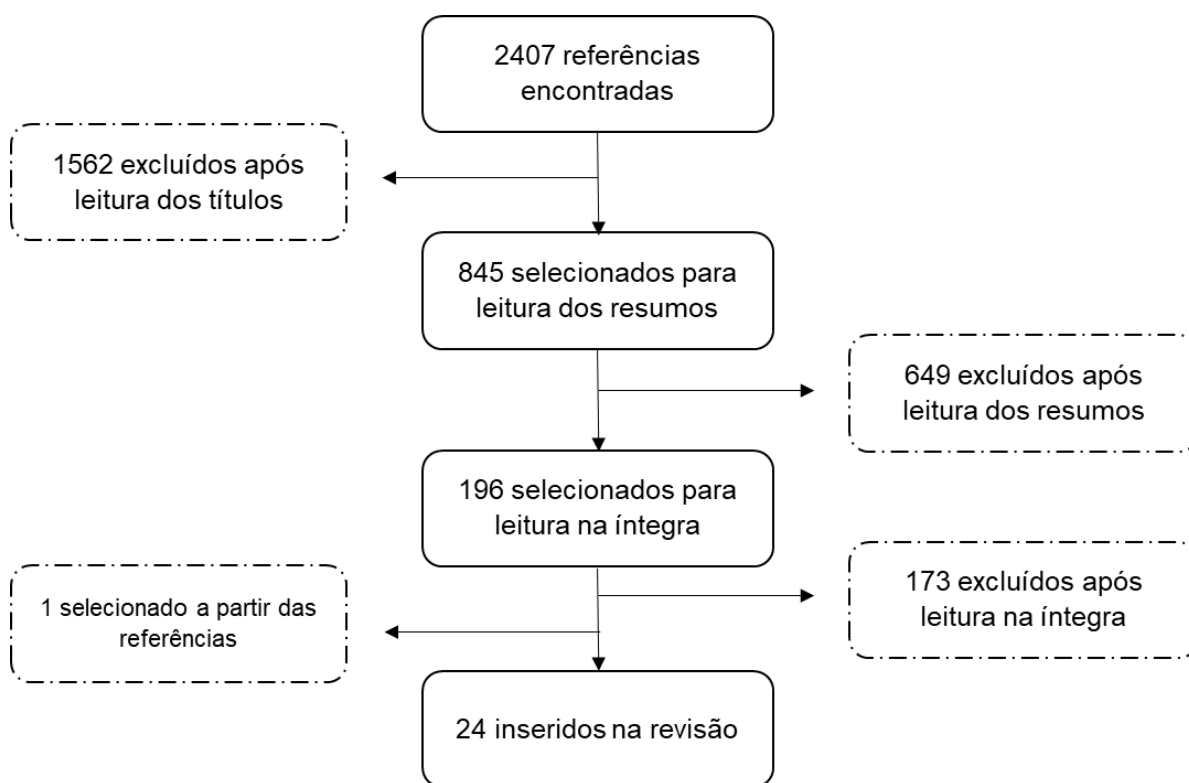


Figura 1. Fluxograma da busca da bibliográfica e seleção de artigos.

Quadro 1. Resumos dos artigos incluídos na revisão de literatura.

Autores e ano	Objetivo	Delineamento e amostra	Principais resultados
Addo et al., 2013	Avaliar a associação entre altura materna e crescimento da criança durante quatro períodos (intrauterino, nascimento até 2 anos, 2 anos até meia infância, e meia infância até vida adulta).	Transversal A partir de quatro coortes (Brasil, Índia, Filipinas e África do Sul) e um ensaio comunitário (Guatemala), foi selecionada uma amostra de pares de mães e filhos (n= 7630).	- Altura da mãe foi associada com peso ao nascer e altura em todas as faixas etárias analisadas. - Correlação entre a altura materna e altura dos filhos foi mais forte na vida adulta. - Aumento de 1 centímetro na altura da mãe foi associado com aumento de 0,044 (95% IC: 0,04-0,048) desvio padrão (DP) condicional na altura da vida adulta. - Mães mais baixas tinham maior probabilidade de ter filhos com déficit de altura aos 2 anos e na vida adulta. - Baixa estatura na infância foi fortemente associada à subsequente baixa estatura na vida adulta (Razão de prevalências (RP) = 12,81, intervalo de confiança (IC) = 10,70-15,35).
Barros et al., 2006	Explorar a associação entre altura e sobrepeso com a mudança de posição	Longitudinal	- Homens tiveram média de altura maior (173,6 cm) do que as mulheres (161,2 cm).

Autores e ano	Objetivo	Delineamento e amostra	Principais resultados
	socioeconômica entre nascimento e os 19 anos de idade.	558 homens e 473 mulheres de Pelotas.	- Baixo peso ao nascer foi fortemente associado com posição socioeconômica ao nascer. - Em 1982, 17,8% da amostra da coorte tinha renda como 1 ou menos salários mínimo, e 47,1% recebia de 1,1-3 salários mínimos. - Altura foi fortemente associada com renda, em ambos os sexos. - Homens do tercil mais alto de renda ao nascer foram, em média, 4 cm mais altos que os do tercil mais baixo de renda. Para mulheres essa diferença foi de 3,6 cm.
Bharati, 1989	Examinar o efeito das condições econômicas nas dimensões corporais de adultos.	Transversal 524 adultos da Índia	- O grupo com melhores condições econômicas foi mais alto que os demais, tanto para homens, quanto para mulheres. - Maior massa corporal naqueles com melhores condições econômicas.

Autores e ano	Objetivo	Delineamento e amostra	Principais resultados
			- Homens foram mais altos que mulheres em todos os níveis socioeconômicos.
Deaton, 2007	Avaliar padrões de altura na vida adulta com fatores socioeconômicos e saúde-doença.	Transversal Mulheres de 15 a 49 anos de 43 países a partir de 51 inquéritos Demographic and Health Survey (DHS).	- A média de altura das mulheres foi maior naquelas de países de maior renda. - Mulheres africanas foram mais altas (157,8 cm) e as mulheres asiáticas as mais baixas (151,2 cm), porém houve grande dispersão dos valores de altura nos países estudados.
Deaton; Arora, 2009	Avaliar os benefícios da altura.	Transversal 454.065 adultos dos Estados Unidos.	- Maior altura naqueles que possuíam maior renda familiar mensal. - Maior altura naqueles com maior grau de escolaridade.
Frongillo & Hanson, 1995	Examinar a variabilidade de crescimento em países.	Transversal Dados de 44 países.	- Variabilidade substancial de altura e peso entre países do que dentro dos países. - Sexo, etnia, segurança alimentar, cuidado materno, serviços de saúde e ambiente explicaram grande parte dessa variabilidade.

Autores e ano	Objetivo	Delineamento e amostra	Principais resultados
			- Altura foi negativamente associada com insegurança alimentar e estrutura econômica. - O sexo explicou 90% da variabilidade no crescimento.
Galobardes et al., 2012	Investigar as inequidades em altura em uma coorte de crianças nascidas nos início dos anos 1990 na Inglaterra e avaliar quais fatores poderiam explicar essas inequidades.	Longitudinal 12.830 crianças da coorte (6579 meninos e 6251 meninas)	- A altura das mães foi maior naquelas com maior nível educacional, o mesmo aconteceu para os pais. - Comprimento ao nascer e altura foram consistentemente maiores nos filhos de mães com maior escolaridade. - Altura dos pais foi o que maior explicou a diferença de altura ao usar a escolaridade materna.
German; Mesch; Hochberg, 2020	Impacto de indicadores de qualidade de vida na altura de homens e mulheres, como uma medida de crescimento infantil em 71 países.	Ecológico Dados de homens e mulheres a partir do banco de dados NCD	- A altura tanto de homens, quanto de mulheres esteve positivamente associada com renda per capita, expectativa de vida e índice de corrupção (0 – 100, em que 0 é percebido quanto mais corrupto e 100 mais honesto).

Autores e ano	Objetivo	Delineamento e amostra	Principais resultados
		Risk Factor Collaboration (NCD-RiSC).	- A média de altura é maior naqueles países com melhores indicadores de qualidade de vida. - Quanto maior o componente social (desigualdades de renda, poluição e índice de desemprego), mais abaixo da média de altura as populações estiveram.
Ghosh & Bandyopadhyay, 2006	Relação e efeito da renda mensal, ordem de nascimento, número de irmãos na dimensão corporal em mulheres entre 18 a 21 anos.	Transversal 171 mulheres de 18 a 21 anos da Índia	- Renda mensal estava positivamente associada com todas as variáveis antropométricas (altura, peso, índice massa corporal). - Tamanho da família e ordem de nascimento foi negativamente associado com variáveis antropométricas. - Mulheres que pertenciam ao grupo de maior renda tinham maior altura, peso e índice de massa corporal.
Grasgruber et al., 2014	Papel da nutrição e genética como determinantes de altura.	Ecológico	- O aumento do padrão de altura foi visto, principalmente, em países mais ricos.

Autores e ano	Objetivo	Delineamento e amostra	Principais resultados
		Dados de 45 países	- Correlação positiva entre altura média dos homens com renda per capita. - Correlação negativa entre coeficiente de Gini e altura média. - Correlação positiva e forte entre marcadores genéticos de altura e altura propriamente dita.
Grasgruber et al., 2016	Explorar as principais fatores correlacionados com altura em 105 países da Europa, Ásia, África do Norte e Oceania.	Ecológico Dados de 105 países (diferentes tamanhos de amostra em cada país)	- Média de altura foi menor nos homens do Timor Leste (161,6 cm) e mais alta na Holanda (183,8 cm). - Estaturas mais altas (>180cm) foram encontradas, principalmente, na Europa, onde também se viu uma melhor qualidade nutricional. - Correlação fraca entre renda e altura em 96 países, tendo em vista a questão histórica (desenvolvimento) e diferenças de alimentação entre países. - Dentre os haplogrupos avaliados, o “O3-M122” foi associado com maiores estaturas.

Autores e ano	Objetivo	Delineamento e amostra	Principais resultados
Jarosz & Gugushvili, 2020	Analisar associações entre educação dos pais e altura dos filhos na fase adulta.	Transversal 17.331 homens e 21.909 mulheres em diversos países.	- A altura dos filhos (ambos os sexos) esteve associada com maior escolaridade dos pais. - Maior altura naqueles que nasceram na área urbana em comparação àqueles que nasceram na zona rural.
Karra et al., 2017	Identificar crianças que cresceram em ambientes saudáveis em países de baixa e média renda e comparar com a população padrão da OMS.	Transversal Dados sobre inquéritos de 63 países de 1990 a 2004: 878.249 crianças.	- Aproximadamente 11,5% das crianças havia nascido em um ambiente ideal. - Crianças que crescem em ambientes prósperos tem média perto de zero na curva padrão na OMS, apenas com dados mais dispersos, e apresentam características socioeconômicas similares às da população referência da curva. - Mães de crianças em ambientes ideais foram mais altas do que as mães de crianças de ambientes não ideais, sugerindo que a altura da criança muda cerca de 0,067 DP/cm de acordo com a altura da mãe.

Autores e ano	Objetivo	Delineamento e amostra	Principais resultados
			- Em países com maior pobreza e menor educação da mãe, a altura da criança foi menor. - Ao retirar a restrição da análise de piores condições sanitárias e de saúde, a curva da população estudada se deslocou para o lado esquerdo da curva padrão da OMS.
Li & Power, 2004	Investigar influências na altura de participantes da coorte britânica de 1958 e seus filhos.	Longitudinal 11.405 participantes da coorte e 1/3 dos seus filhos.	- Os filhos foram mais altos que os pais, e a altura dos pais aumentou conforme o passar das gerações. - Nas duas gerações, a altura dos pais se mostrou fortemente associada com a altura na infância. - Mães mais velhas tiveram filhos mais altos. - Menor escolaridade materna foi associada com menor estatura dos filhos. - A variação da altura na vida infância foi melhor explicada pela altura média dos pais (20,4%).

Autores e ano	Objetivo	Delineamento e amostra	Principais resultados
			- A classe social foi associada com a altura na infância, em que crianças de níveis socioeconômicos mais baixos foram menores do que as de melhor nível socioeconômico.
Li et al., 2004	Determinar quanto a altura dos pais e fatores do início da vida influenciam na altura aos 7, 11, 16 e 33 anos de idade.	Longitudinal 17.000 nascidos vivos de uma coorte britânica de 1958.	- Altura dos pais foi positivamente associada com a altura em todas as idades e a associação foi mais forte para a altura na vida adulta do que na infância. - A altura média dos pais mostra maior efeito sobre a altura dos filhos do que quando se avalia apenas pai ou mãe. - Peso ao nascer foi associado com altura na vida adulta. - Fumo materno durante a gestação esteve significativamente associado com altura em todas as idades, em que filhos de mães que fumaram na gestação eram mais baixos do que filhos de mães que não fumaram.

Autores e ano	Objetivo	Delineamento e amostra	Principais resultados
			- Crianças que mamaram eram mais altas aos 7 anos de idade e permaneceram mais altos na vida adulta. - Tamanho da família foi associado com altura em todas as idades, com associação mais forte na infância do que na fase adulta. - Crianças, aos 7 anos, que moravam com mais pessoas na casa (>1,5 pessoa/quarto) eram mais baixas do que crianças que não moravam nestas condições, esta associação diminuiu com o aumento da idade. - Classe social foi associada significativamente com altura em todas as idades, e a associação foi mais forte na infância do que na fase adulta. - A maior porcentagem da variabilidade de altura aos 7 e 33 anos foi explicada pela altura dos pais.
Mjönes, 1987	Avaliar medidas antropométricas em crianças.	Transversal	- Tendência de baixa estatura naqueles com pior posição socioeconômica.

Autores e ano	Objetivo	Delineamento e amostra	Principais resultados
		174 crianças nascidas entre 1967-1974 na Turquia.	- Os avaliados estavam de acordo com a normalidade da média de altura europeia.
Myrskylä et al., 2013	Avaliar a relação entre ordem de nascimento e altura.	Transversal 652.518 homens suecos nascidos entre 1951-1983.	- A média de altura foi de 179,2 cm e diminui conforme a ordem de nascimento, ou seja, segundo, terceiro filho eram mais baixos que o primeiro. - Associação positiva entre altura e renda dos pais.
Perera et al., 2013	Determinar os parâmetros de crescimento da coorte de crianças do Sri Lanka para avaliar a precisão de interpretação usando a Multicentre Growth Reference Study (MGRS) da OMS.	Transversal 2215 crianças do Sri Lanka, sendo 1127 meninos.	- Peso médio ao nascer foi de 2,93 kg, comprimento foi 49,1 cm e circunferência da cabeça foi de 33,6 cm, todos os parâmetros foram maiores em meninos. - Grande discrepância ao comparar os dados do estudo com o parâmetro da MGRS (curva da OMS), o que pode levar a uma subestimação de crescimento. - Conforme o aumento de renda foi visto aumento de peso e comprimento ao nascer.

Autores e ano	Objetivo	Delineamento e amostra	Principais resultados
			- Em relação a escolaridade materna, foi visto um aumento significativo no peso, comprimento e circunferência da cabeça.
Poletti & Barrios, 2001	Medir a altura para estimar fatores de risco para baixa estatura em crianças de 6 a 14 anos.	Transversal 2282 crianças (crianças de escolas do centro da cidade = 1232; crianças de escolas da periferia = 1050), destas 1274 foram meninas e 1008 meninos.	- 4,6% das crianças encontravam-se abaixo de 2DP comparados com a curva de referência da NCHS e 25,1% estavam abaixo de 1DP. - Ao estratificar por escolas, a maior frequência de baixa estatura (-2DP) foi vista em escolas da periferia (baixa renda), mais do que o triplo visto em escolas do centro urbano. - O baixo nível socioeconômico (odds ratio(OR)= 2,35, $p<0,001$) e ausência/deficiência de amamentação (OR=1,27, $p<0,001$) constituem fatores de risco para baixa estatura.
Rebato et al., 2001	Avaliar medidas antropométricas de adultos de acordo com nível socioeconômico.	Transversal	- A média de altura, tanto para homens quanto para mulheres de baixa renda, foi menor quando comparada ao grupo controle (renda média/alta).

Autores e ano	Objetivo	Delineamento e amostra	Principais resultados
		297 adultos de Bilbao (115 homens e 182 mulheres)	- Homens foram mais altos que as mulheres tanto no grupo de baixa renda, quanto no grupo de média/alta renda.
Tyrrell et al., 2016	Determinar se altura e índice de massa corporal tem efeito causal em medidas de nível socioeconômico.	Transversal 119.669 homens e mulheres de ancestralidade britânica com idades entre 37 e 73 anos.	- Maior altura esteve fortemente correlacionada com maior nível de escolaridade, classe de trabalho e renda familiar, sendo demonstrado um efeito causal da altura, ou seja, o aumento de 1 DP (6,3cm) na altura esteve associado com o aumento de 0,13 DP (0,12 – 0,14) na renda.
Wyshak, 2014	Identificar entre mulheres de 49 a 79 anos fatores associados à altura.	Transversal 93.676 mulheres dos Estados Unidos	- Média de altura foi 161,7 cm. - Mulheres brancas foram mais altas do que não brancas. - Foi visto associação entre renda e altura em ambos os grupos.
Mumm et al., 2017	Discutir a influência do nível socioeconômico na altura, peso e variabilidade de altura e peso na infância.	Revisão	- Coeficiente Gini (desigualdade econômica) foi inversamente correlacionado com altura.

Autores e ano	Objetivo	Delineamento e amostra	Principais resultados
			- Grande parte da variabilidade da altura em crianças pôde ser explicada por componentes socioeconômicos.
Perkins et al., 2016	Apontar potenciais causas e consequências da altura.	Revisão	- Em relação a padrões seculares de altura, foi vista uma tendência entre classificação de renda do país e a média de altura, ou seja, o maior aumento de altura foi em países de alta renda. - Essa revisão sugere que a altura é tanto afetada, quanto afeta componentes como: saúde, renda e nutrição.

Dos 24 artigos selecionados, 22 deles foram artigos originais, sendo 14 com delineamento de estudo transversal, 3 ecológicos e 5 longitudinais. Nestes foi possível avaliar mudanças no padrão de crescimento das crianças, além de possibilitar comparar com a altura dos pais ao longo dos anos (GALOBARDES et al., 2012; LI; POWER, 2004; PERERA et al., 2013).

Mesmo que todos os artigos selecionados cite o fato de a altura ser determinada tanto por fatores ambientais quanto genéticos, não foi encontrada a avaliação conjunta da parte genética nos artigos que abordavam os determinantes sociais. Ou seja, considerando que a metodologia de busca utilizada teve foco na intersecção dos determinantes sociais da altura, altura medida e determinantes genéticos, não foi encontrada nenhuma publicação que efetivamente atendeu os critérios da revisão, corroborando a necessidade do estudo proposto neste projeto.

Os artigos selecionados foram realizados em vários países e em diversas realidades socioeconômicas e ambientais, sendo oito deles usando populações de mais de um país (ADDO et al., 2013; DEATON, 2007; FRONGILLO; HANSON, 1995; GERMAN; MESCH; HOCHBERG, 2020; GRASGRUBER et al., 2014, 2016; JAROSZ; GUGUSHVILI, 2020; KARRA; SUBRAMANIAN; FINK, 2017; PERKINS et al., 2016), apenas um estudo realizado no Brasil (BARROS et al., 2006) e outro que incluiu dados de uma das coortes brasileiras (coorte de nascimento de Pelotas de 1982) ao avaliar quatro coortes de nascimentos do mundo e um ensaio comunitário (ADDO et al., 2013).

Dos demais estudos, 4 foram realizados na Inglaterra (GALOBARDES et al., 2012; LI; MANOR; POWER, 2004; LI; POWER, 2004; TYRRELL et al., 2016), sendo que dois desses foram realizados na mesma população, ou seja, avaliaram a coorte britânica de nascimentos de 1958 no que diz respeito a influência de situações do início da vida no desenvolvimento da altura e comparação com seus filhos e também com seus pais (LI; MANOR; POWER, 2004; LI; POWER, 2004).

Dois estudos foram realizados na Índia (BHARATI, 1981; GHOSH; BANDYOPADHYAY, 2006), dois realizados nos Estados Unidos (DEATON; ARORA, 2009; WYSHAK, 2014), dois na Suécia (MJÖNES, 1987; MYRSKYLÄ et al., 2013), um no Sri Lanka (PERERA et al., 2013), um na Argentina (POLETTI; BARRIOS, 2001) e um na Espanha (REBATO et al., 2001). Sendo que alguns

desses países também foram incluídos nos estudos que avaliaram diversas populações em um único estudo.

Dos estudos originais, 13 estudaram a altura na fase adulta (BHARATI, 1981; DEATON, 2007; DEATON; ARORA, 2009; FRONGILLO; HANSON, 1995; GERMAN; MESCH; HOCHBERG, 2020; GHOSH; BANDYOPADHYAY, 2006; GRASGRUBER et al., 2014, 2016; JAROSZ; GUGUSHVILI, 2020; MYRSKYLÄ et al., 2013; REBATO et al., 2001; TYRRELL et al., 2016; WYSHAK, 2014), seis na infância (GALOBARDES et al., 2012; KARRA; SUBRAMANIAN; FINK, 2017; MJÖNES, 1987; PERERA et al., 2013; POLETTI; BARRIOS, 2001) e três deles tanto na infância quanto na fase adulta (ADDI et al., 2013; BARROS et al., 2006; LI; MANOR; POWER, 2004), avaliando fatores que influenciam o desenvolvimento da altura.

Os estudos identificaram evidência de associação entre altura tanto na infância quanto na fase adulta e nível socioeconômico, desde o estudo mais antigo encontrado na busca (LI; MANOR; POWER, 2004), em que se avaliou indivíduos de uma coorte britânica de nascimentos de 1958, até o estudo original mais atual encontrado (JAROSZ; GUGUSHVILI, 2020).

A revisão também confirmou a bem estabelecida diferença média de altura entre sexos, em que homens tendem a ser mais altos que mulheres (BHARATI, 1989; GHOSH; BANDYOPADHYAY, 2006; LI; MANOR; POWER, 2004; POLETTI; BARRIOS, 2001).

Li et al. (2004) abordaram a comparação entre altura e renda entre diferentes idades e o impacto da posição socioeconômica no crescimento das crianças, demonstrando que apesar de as crianças de baixa renda terem um alto grau de recuperação do déficit de altura/idade em comparação às crianças de alta renda, na vida adulta esses indivíduos ainda foram mais baixos do que os de maior nível socioeconômico.

Mumm et al., 2017 discute ainda sobre o coeficiente de Gini do país – um índice que mede o grau de concentração de renda nacional – verificado que esse coeficiente foi inversamente associado com altura, além de evidenciar que grande parte de variabilidade de altura em crianças tem componente socioeconômico.

A busca identificou apenas três estudos de avaliaram o componente genético de alguma forma. Dois deles foram estudos ecológicos, avaliando a

associação entre frequência de haplogrupos ligados ao cromossomo Y e média de altura em adultos jovens do sexo masculino em 45 (GRASGRUBER et al., 2014) e 105 países (GRASGRUBER et al., 2016). Estes estudos também avaliaram frequência de intolerância à lactose como um *proxy* de perfis genéticos associados a este fenótipo, porém sem avaliar marcadores genéticos em si. O terceiro estudo foi uma análise de aleatorização mendeliana visando estimar o efeito causal de altura e índice de massa corporal em cinco dimensões socioeconômicas (incluindo escolaridade e renda) (TYRRELL et al., 2016). O componente genético se dá no uso de variantes genéticas fortemente associadas com as exposições de interesse como variáveis instrumentais, visando explorar fatores genéticos estimar efeitos causas de fatores modificáveis (SMITH; EBRAHIM, 2003; SMITH; HEMANI, 2014).

Apesar de não ter sido alvo direto da revisão, vale mencionar que altura dos pais, peso ao nascer, escolaridade e hábito de fumo da mãe na gestação foram frequentemente associados com altura em diferentes idades (ADDO et al., 2013; BARROS et al., 2006; GALO BARDES et al., 2012; GRASGRUBER et al., 2016; KARRA; SUBRAMANIAN; FINK, 2017; LI; MANOR; POWER, 2004; LI; POWER, 2004; REBATO et al., 2001), tendo em vista que os artigos avaliaram mais de um determinante de altura, não apenas a posição socioeconômica.

3 JUSTIFICATIVA

Foi observado em diversos países do mundo e também ao longo dos anos a existência de diferenças de alturas entre pessoas de posições socioeconômicas distintas (BHARATI, 1989; CHEN, 1976; GHOSH; BANDYOPADHYAY, 2006; LI; MANOR; POWER, 2004; MANFREDINI et al., 2013; MJÖNES, 1987; MUMM et al., 2017; POLETTI; BARRIOS, 2001; REBATO et al., 2001). A literatura também demonstra que determinantes ao nascer e na infância tem maior influência no desenvolvimento da altura. De fato, a literatura abundantemente aponta a forte associação entre nível socioeconômico na infância e altura na infância e na fase adulta (BHARATI, 1981; DEATON; ARORA, 2009; FRONGILLO; HANSON, 1995; TYRRELL et al., 2016).

A diferença média de comprimento/altura na infância e na fase adulta entre indivíduos de diferentes níveis socioeconômicos ao nascer é tipicamente

atribuída totalmente a determinantes não-genéticos, como pior nutrição (BEARD; BLASER, 2002). Apesar de estes determinantes serem mecanismos altamente plausíveis desta associação, a ausência de estudos empíricos avaliando uma possível associação entre determinantes genéticos da altura e nível socioeconômico não permite descartar a hipótese de que esta diferença seja ao menos parcialmente atribuível a eventuais diferenças de potencial genético de crescimento entre subgrupos socioeconômicos. A importância de avaliar esta hipótese encontra-se no fato de que, a depender dos mecanismos que explicam a associação entre nível socioeconômico ao nascer e altura, esta associação pode configurar ou não iniquidades em saúde, sendo mais (caso o componente genético seja nulo ou pequeno) ou menos (caso o componente genético seja importante) passível de intervenções visando favorecer o desenvolvimento físico. Isto é especialmente importante em países com grandes desigualdades sociais, como o Brasil, em que as amplas diferenças sociais existentes na população configuram um importante alvo para intervenções.

Para ilustrar a importância de esclarecer o papel da genética na associação entre altura e posição socioeconômica ao nascer, pode-se considerar duas situações extremas e opostas. Na situação 1, supõe-se que não há diferença de potencial genético de crescimento entre subgrupos socioeconômicos, de forma que a diferença de altura entre estes subgrupos não tem nenhum componente genético. Neste caso, estas diferenças de altura configuram iniquidades, pois indivíduos com o mesmo potencial genético de crescimento estão atingindo alturas diferentes. Na situação 2, supõe-se que 100% da diferença de altura entre diferentes subgrupos sociais se deve a diferenças no potencial genético de crescimento entre estes subgrupos. Neste caso, estas diferenças não configuram iniquidades, sendo simplesmente diferenças naturais que existem entre subgrupos da população (similar à diferença média de altura entre os sexos, por exemplo).

Existem exemplos na literatura que demonstram a utilidade de avaliar o possível papel da genética na construção do corpo de evidências sobre efeitos de fatores modificáveis. Por exemplo, vários estudos apontam que o aleitamento materno beneficia o desenvolvimento cognitivo da criança (HORTA; LORET DE MOLA; VICTORA, 2015; VICTORA et al., 2015). Um argumento contrário à natureza causal desta associação era a hipótese de confundimento genético, em

que crianças com maior propensão genética a serem inteligentes eram mais aptas a mamar. Esta hipótese pode ser testada avaliando a associação entre amamentação e um escore alélico fortemente associado com escolaridade e inteligência (HORTA; HARTWIG; VICTORA, 2018). A ausência de associação entre este escore e amamentação forneceu evidência contrária à hipótese de confundimento genético e fortaleceu a hipótese de um efeito causal do aleitamento.

Outra justificativa é o fato de que curvas de crescimento padronizadas (como as desenvolvidas pela OMS e pelo estudo INTERGROWTH) são aplicadas a indivíduos de diferentes níveis socioeconômicos, de alimentação e de saúde. Porém, considerando o desenho dos estudos em que estas curvas foram desenvolvidas, em especial os critérios de inclusão e exclusão dos participantes, é evidente que a aplicação destas curvas a indivíduos nascidos em piores condições socioeconômicas só é adequada mediante o pressuposto de que não existe diferença de potencial genético de crescimento entre subgrupos socioeconômicos. É importante esclarecer que esta não é uma limitação destes estudos, os quais necessitam usar este tipo de metodologia para que as curvas geradas de fato reflitam um padrão saudável de crescimento. Porém, a necessidade de utilizar rigorosos critérios de inclusão e exclusão não elimina o fato de que isto pode reduzir a validade externa dos resultados – no caso, a validade das curvas a subgrupos desfavorecidos da população.

Retomando os exemplos hipotéticos anteriores para fins ilustrativos. Na situação 1, seria adequado utilizar a mesma curva de crescimento para indivíduos de diferentes subgrupos socioeconômicos, pois todos têm o mesmo potencial genético de crescimento. Já na situação 2, as grandes diferenças de potencial genético entre os subgrupos poderiam tornar inválida a aplicação de uma curva desenvolvida no subgrupo A (por exemplo, indivíduos de melhor nível socioeconômico ao nascer) no subgrupo B (por exemplo, indivíduos de pior nível socioeconômico ao nascer). Esta situação seria análoga ao caso do sexo, em que diferenças naturais de potencial de crescimento entre os sexos requer curvas específicas para cada sexo. Na situação 2, a extrapolação da curva para subgrupos não representados na amostra utilizada para gerar a mesma poderia enviesar a classificação dos indivíduos, pois o pressuposto de igualdade de potencial genético seria violado. Assim, os resultados deste projeto auxiliarão na

avaliação deste pressuposto e, conseqüentemente, na adequação da aplicação de uma mesma curva de crescimento a diferentes realidades socioeconômicas.

4 MODELO CONCEITUAL E MARCO TEÓRICO

O modelo conceitual apresentado na figura 2 estrutura a determinação da altura nos seguintes grandes grupos: determinantes genéticos, determinantes socioeconômicos e demográficos e determinantes biológicos.

A ancestralidade/etnia é o fator mais distal neste modelo, podendo afetar tanto o potencial genético de crescimento quanto fatores socioeconômicos. O entendimento de que a ancestralidade é um forte determinantes da posição socioeconômico, tanto no Brasil (CARDOSO, 2003; CHOR; LIMA, 2005) quanto em outros países (QUILLIAN, 2012; WILLIAMS et al., 2010), é suportado por amplas evidências históricas e sociológicas. A relação com potencial genético de crescimento é justificada, de forma geral, pelo fato de que a frequência de variantes genéticas muitas vezes varia conforme a ancestralidade, o que é inclusive a base para, por exemplo, processos de mensuração de ancestralidade genômica (LIMA-COSTA et al., 2015). De fato, diferentes estudos demonstram o papel da genética na determinação da altura, nos quais as muitas das variantes genéticas detectadas são mais comuns em algumas etnias (JELENKOVIC et al., 2016; VISSCHER; MCEVOY; YANG, 2010; WOOD et al., 2014). Este entendimento também é suportado por evidências indiretas, como diferenças de altura entre etnias distintas (VÁZQUEZ-VÁZQUEZ et al., 2013; WYSHAK, 2014) e entre países, muitas vezes acompanhando a distribuição entre países da frequência de perfis genéticos específicos (GRASGRUBER et al., 2016; GRASGRUBER; HRAZDÍRA, 2020).

Fatores ambientais, apresentado na figura 2 como fatores demográficos, têm importante papel na determinação da altura envolvendo fatores como: sexo e idade do indivíduo, condições de moradia, aglomeração, situação social, política e econômica do país. O modelo também indica o papel de determinantes socioeconômicos, como escolaridade dos pais e posição socioeconômica ao longo do ciclo vital. Ou seja, o contexto em que as pessoas estão inseridas irá influenciar a altura, tanto na infância, quanto na fase adulta. A alta prevalência

de déficit de crescimento em países de baixa e média renda evidencia a importância dos determinantes sociais (BLACK et al., 2013). Pode-se observar que filhos de pais com maior escolaridade, são, em média, mais altos do que filhos de pais com menor escolaridade (DEATON, 2007; GALO BARDES et al., 2012; JAROSZ; GUGUSHVILI, 2020; PERERA et al., 2013), bem como aqueles indivíduos que moram com mais pessoas na mesma residência (aglomeração) são, em média, mais baixos do que aqueles que moram com menos pessoas (BHARATI, 1989). Também observa-se que, quanto maior nível de desigualdade do país, maior a chance que as pessoas sejam mais baixas (GERMAN; MESCH; HOCHBERG, 2020). Além disso, é bem conhecido que pessoas com melhor nível socioeconômico são, em média, mais altas que pessoas mais pobres (BHARATI, 1981; DEATON, 2007; DEATON; ARORA, 2009; FRONGILLO; HANSON, 1995; TYRRELL et al., 2016).

Ainda sobre determinantes socioeconômicos e demográficos, o modelo postula que, muitas vezes, estes fatores são associados entre si de forma complexa, refletido na seta bidirecional no modelo conceitual. Exemplos disso são: maior aglomeração em domicílios de menor renda; menor acesso à escolaridade em residentes na zona rural; e desigualdades salariais em relação ao gênero (ARRUDA; MAIA; ALVES, 2018; BHARATI, 1981; CASTRO, 2009; KENNEDY et al., 2020; UNITED NATIONS, 2020).

Em um nível mais intermediário, o modelo postula que fatores demográficos e socioeconômicos influenciam fatores biológicos, que por sua vez podem ter influências mais diretas sobre o crescimento. Por exemplo, a renda afeta o acesso à alimentação adequada. Hábitos alimentares como consumo adequado de proteínas e de alimentos ricos em micronutrientes favorecem um melhor desenvolvimento físico, permitindo que os indivíduos atinjam seu potencial genético de crescimento (GRASGRUBER; HRAZDÍRA, 2020). Também devem ser consideradas condições alimentares/nutricionais precoces, como nutrição materna durante a gestação e a amamentação. É bem documentado que carências nutricionais durante a gestação podem prejudicar o desenvolvimento fetal (DESYIBELEW; DADI, 2019; ENGLUND-ÖGGE et al., 2019; GERNAND et al., 2016; WU et al., 2004). Quanto à amamentação, sua ausência ou curta duração foi visto como fator de risco para déficit de altura (POLETTI; BARRIOS, 2001). Outro importante determinante intermediário da

baixa estatura são quadros infecciosos, destacando episódios diarreicos, em que o acesso aos serviços de saúde se faz necessário, o qual muitas vezes é limitado e de difícil acesso principalmente para a população mais pobre (BLACK et al., 2013), reforçando as desigualdades que afetam o desenvolvimento dos indivíduos.

O modelo ainda contempla a existência de determinantes genéticos da altura, cuja implicação é a variabilidade de potencial genético de crescimento entre indivíduos. Compreender esta variabilidade é importante na interpretação de diferenças de altura entre indivíduos, pois dois indivíduos de alturas diferentes podem ambos ter atingido seu potencial genético de crescimento (situação na qual não houve iniquidade), assim como pode haver iniquidade mesmo entre dois indivíduos de alturas semelhantes, caso exista uma diferença importante de potencial genético entre eles.

Este entendimento tem importantes consequências práticas, por exemplo, na interpretação de estudos sobre determinantes sociais da altura. Conforme já discutido anteriormente, existem amplas evidências de que, em média, indivíduos que nascem em famílias mais pobres tem menor altura tanto na infância quanto na fase adulta em comparação a indivíduos nascidos em famílias mais ricas. Conforme discutido na seção 3, interpretar resultados como este como uma iniquidade necessariamente requer presumir que o potencial genético de crescimento é similar (ou ao menos não grande o suficiente para explicar a diferença observada) entre os grupos socioeconômicos. Porém, a revisão de literatura demonstrou uma escassez de evidências empíricas que suportem ou não este pressuposto. Portanto, não existem evidências robustas nem favoráveis nem contrárias à possibilidade de que o potencial genético de crescimento varie conforme a posição socioeconômica, além da existência de diferenças de altura entre tais subgrupos (diferenças estas que podem ser consequências dos determinantes socioeconômicos, de diferenças de potencial genético de crescimento entre estes subgrupos, ou uma combinação destas duas hipóteses), o que é refletido na seta tracejada na figura 2. Ainda, esta seta é bidirecional, indicando que se postula apenas a existência de associação entre as variáveis, sem especificação de eventuais relações de causa e efeito.

Considerando a existência de mecanismos altamente plausíveis dos efeitos da baixa renda ao nascer na altura (como menor acesso à nutrição

adequada), é mais plausível supor que possíveis diferenças de potencial genético entre subgrupos socioeconômicos afetaria a magnitude da diferença entre estes grupos, e não a existência em si de uma diferença. Ainda, postula-se que fatores socioeconômicos possam modular o efeito do potencial genético, indicado pela seta que parte dos fatores socioeconômicos e aponta para a seta referente aos efeitos dos fatores genéticos.

É bem estabelecido que condições socioeconômicas desfavoráveis limitam que indivíduos atinjam do seu potencial genético de crescimento, de forma que uma criança com baixo potencial nascida rica pode atingir uma altura similar (ou até maior) do que uma criança com alto potencial nascida pobre. Porém, também existe a possibilidade que o efeito dos determinantes genéticos seja maior ou menor em determinados subgrupos socioeconômicos. Por exemplo, é possível que diferenças de potencial genético se manifestam mais fortemente entre indivíduos mais ricos, os quais experimentam condições favoráveis para expressão fenotípica da sua característica genética; já entre os mais pobres, exposição a condições desfavoráveis de crescimento prejudicam esta expressão, essencialmente “nivelando” crianças de diferentes potenciais genéticos. Porém, não foram encontrados estudos avaliando esta possível modificação de efeito, de forma que esta possibilidade é especulativa, sendo representada no modelo por meio de uma seta tracejada.

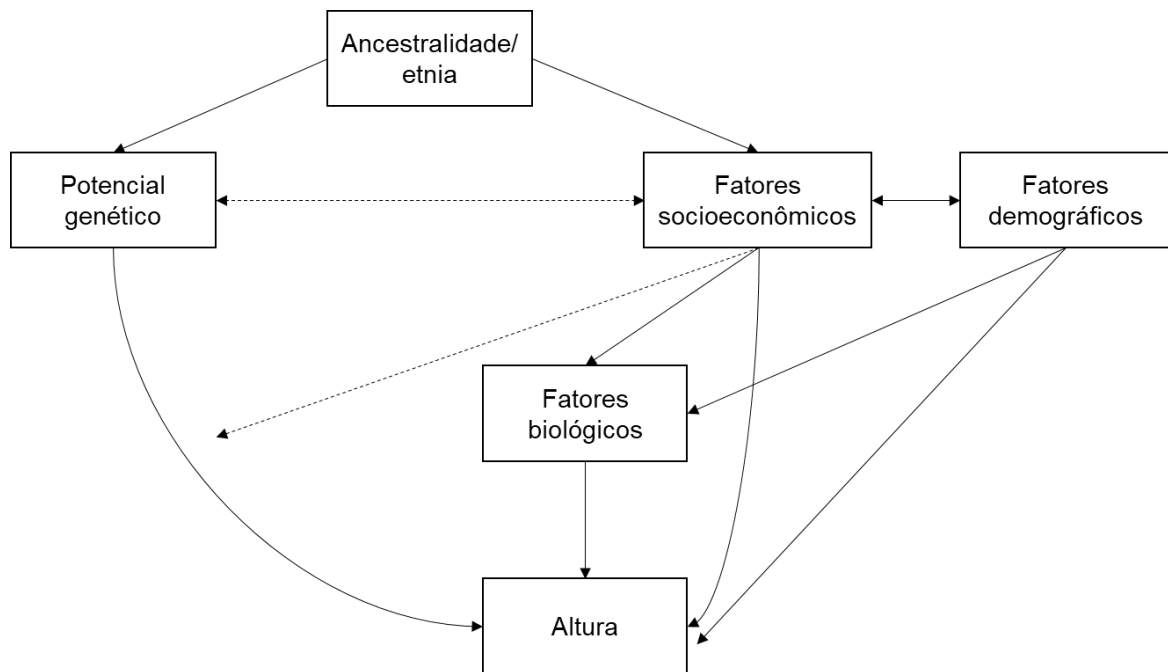


Figura 2. Modelo conceitual para a relação entre fatores que influenciam e determinam a altura.

Setas finas: relações para as quais há evidências.

Setas tracejadas: relações postuladas, mas cujas evidências são inexistentes, escassas ou inconclusivas.

Setas bidirecionais: indicam associações estatísticas, podendo ou não corresponder a relações de causa e efeito.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo geral

Avaliar se diferenças de potencial genético de crescimento contribuem para diferenças de altura entre subgrupos socioeconômicos da coorte de nascimentos de 1982 de Pelotas, Rio Grande do Sul (RS), Brasil.

5.2 Objetivos específicos

- Estimar a associação entre um escore genético de altura e altura medida na infância e na fase adulta;
- Quantificar diferenças de altura na infância e na fase adulta conforme posição socioeconômica ao nascer;
- Avaliar associação entre posição socioeconômica ao nascer e o escore genético.

6 HIPÓTESES

- O escore genético de altura estará positivamente associado com altura medida.
- A altura será maior naqueles indivíduos que possuem maior nível socioeconômico.
- Tendo em vista a fraca associação (de forma geral) entre fatores genéticos e sociais, espera-se que não exista associação entre a posição socioeconômica ao nascer e o escore genético de altura. Porém, considerando a associação entre a posição socioeconômica ao nascer e a altura medida e a escassez de estudos sobre o assunto, esta hipótese tem um componente especulativo importante.

7 METODOLOGIA

7.1 Delineamento

O delineamento do presente estudo é do tipo coorte de nascimento. Este delineamento se caracteriza pelo acompanhamento de indivíduos ao longo do tempo, avaliando os possíveis efeitos a longo prazo de exposições ocorridas no início da vida. Neste projeto serão analisados dados da coorte de nascimentos de 1982 de Pelotas/RS dos seguintes acompanhamentos: 1982 (perinatal), 1984 (aos 2 anos), 2004 (aos 23 anos) e 2012 (aos 30 anos).

7.2 Metodologia da coorte de nascimentos 1982

Durante o ano de 1982, as três maternidades da cidade de Pelotas foram visitadas diariamente para identificar todos os nascimentos. Os nascidos vivos cuja família residia na zona urbana do município foram examinados e as suas mães entrevistadas. Foram identificados 7392 nascimentos, dos quais 6011 eram de crianças cujas famílias residiam na zona urbana de Pelotas. Destes, 5914 foram incluídos na linha de base da coorte (VICTORA; BARROS, 2006).

Foram realizados acompanhamentos aos 1, 2, 4, 13, 15, 18, 19, 23 e aos 30 anos. Nos acompanhamentos dos 2, 4, 23 e 30 anos, buscou-se avaliar todos os indivíduos da coorte. Nos demais, foram utilizadas subamostras. No acompanhamento dos 30 anos (realizado em 2012), foram entrevistados 3701 participantes, correspondendo a uma taxa de acompanhamento (acrescentando óbitos registrados no numerador) de 68,1% a partir dos participantes da coorte original (HORTA et al., 2015).

Nesses acompanhamentos foram obtidas diversas informações de diferentes naturezas, tais como status socioeconômico, variáveis demográficas, características maternas, utilização de serviços de saúde, bem como características ambientais, nutrição, entre outras medidas, como avaliações antropométricas, coleta de material biológico e, aos 23 anos, coleta de sangue para extração de DNA (HORTA et al., 2015; VICTORA; BARROS, 2006).

7.3 População-alvo

Adultos da zona urbana do município de Pelotas/RS.

7.4 Critérios de inclusão

No recrutamento da coorte de 1982 foram selecionados indivíduos a partir destes critérios: ter nascido vivo em 1982 em maternidades de Pelotas/RS, cuja mãe residia na zona urbana desse município; e para este estudo o critério de inclusão será: ter sido acompanhado nos anos de 1984, 2004 e 2012.

7.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos indivíduos impossibilitados física ou mentalmente de responderem aos questionários, que não realizaram os exames necessários, e cuja mãe/responsável foi incapaz de responder aos questionários.

7.6 Definição operacional dos desfechos

O escore genético de altura será criado a partir de aproximadamente 700 polimorfismos de base única (SNPs, sigla inglesa para *single nucleotide polymorphism*) independentes entre si e fortemente associados com altura em um grande consórcio de estudos de associação amplo do genoma (GWAS, sigla inglesa para *genome-wide association study*) (WOOD et al., 2014). Estes SNPs foram genotipados a partir de amostras de sangue dos participantes da coorte de 1982 coletadas no ano de 2004. Para criar o escore, cada SNP será

codificado com base no número de cópias do alelo de efeito. Por exemplo, se os possíveis alelos são A e G, e G é o alelo de efeito, a codificação seria AA = 0, AG = 1 e GG = 2. Após esta codificação, cada SNP será multiplicado pelo coeficiente de regressão linear avaliando a associação entre o SNP em questão e altura no GWAS. O último passo da criação do escore é somar estes valores para cada indivíduo e dividir este valor pelo número de SNPs. Ou seja, o escore pode ser interpretado como uma média ponderada do número de alelos de efeito que o indivíduo carrega, sendo os pesos para ponderação proporcionais à magnitude da associação entre cada SNP e altura. Para facilitar a interpretação do escore, este será convertido em escore Z.

Aos 2 anos, os participantes tiveram seu comprimento aferido. Aos 30 anos, a altura em pé foi avaliada por meio de estadiômetro portátil com precisão de 1 milímetro e será analisada como variável contínua.

7.7 Definição operacional da exposição

A posição socioeconômica ao nascer foi avaliada por meio de questionário respondido pelas mães dos participantes da coorte no ano de 1982, e será avaliada por quintis de renda calculados conforme descrito por Barros et al. (2006). Em que a renda familiar foi coletada ao nascer e categorizada de acordo com o salário mínimo e dividido em cinco categorias (<1; 1,1–3; 3,1–6; 6,1–10; >10 salários mínimos). Como a renda familiar não foi coletada de maneira contínua, foi realizado uma divisão em quintis, levando em conta outros componentes, como escolaridade materna, por exemplo, para criação de pontos de corte para cada categoria de renda.

7.8 Definição operacional das covariáveis

A principal covariável deste estudo é a ancestralidade genômica. Isto se deve a dois principais motivos. O primeiro deles é que as frequências de variantes genéticas tipicamente diferem entre subgrupos étnicos, podendo resultar em confundimento em populações miscigenadas (PRICE et al., 2006), que é o caso da população brasileira. Portanto, a ancestralidade genômica é um potencial confundidor da associação entre o escore genético e altura. O segundo motivo é que as variantes genéticas utilizadas para construir o escore foram identificadas como associadas com altura em estudos cujas populações são majoritariamente europeias. Isto cria a possibilidade que o escore não seja um bom preditor de altura em outras populações. No caso de populações miscigenadas como a corote de 1982 de Pelotas, isto significa que a associação entre o escore e altura pode diferir conforme a ancestralidade, que, portanto, é um possível modificar de efeito.

Para cada indivíduo na coorte, foi estimada a proporção de ancestralidade europeia, africana e nativo americana comparando o perfil genético (com base em ~370 mil SNPs) dos participantes com populações externas de referência obtidas do *HapMap Project* e do *Human Genome Diversity Project*. Mais detalhes sobre o processo de estimação de ancestralidade genômica já foram publicados (LIMA-COSTA et al., 2015).

Outra covariável será o sexo ao nascer (masculino/feminino). Considerando a forte associação entre sexo e altura, sexo será incluído nas análises para reduzir a variabilidade residual da altura e consequentemente aumentar a precisão das estimativas.

7.9 Análise estatística

A análise de dados será realizada no pacote estatístico Stata 15.0. Inicialmente, será avaliado se o escore efetivamente prediz altura (variável dependente) nos participantes da coorte (tanto aos 2 quanto aos 30 anos de idade) utilizando regressão linear, e se esta associação difere entre indivíduos de diferentes ancestralidades. Isto pode acontecer porque as variantes genéticas que compõem o escore foram identificadas em estudos em populações majoritariamente europeias, de modo que o escore pode não apresentar a mesma capacidade preditiva entre os grupos. Se houver importantes diferenças, as análises serão realizadas separadamente para indivíduos com alto e baixo percentual de ancestralidade europeia.

Também será avaliada a associação entre posição socioeconômica ao nascer e altura (variável dependente), utilizando regressão linear. É sabido que existe associação positiva, mas o resultado será gerado para fins de completude das análises. Por fim, será avaliada a associação entre o escore alélico (variável dependente) e posição socioeconômica ao nascer utilizando regressão linear. Também será investigada a possibilidade de que a posição socioeconômica ao nascer modifique a associação entre o escore e altura.

As tabelas apresentadas a seguir são uma proposta das análises que serão realizadas para testar as hipóteses formuladas. No entanto, a apresentação final dos resultados poderá sofrer alterações. Por exemplo, poderão ser usadas figuras ao invés de tabelas, ou poderão ser criadas classificações diferentes para as variáveis independentes conforme a distribuição dos desfechos, entre outras possíveis alterações.

Tabela 1. Associação entre o escore alélico (escore Z) e comprimento aos 2 anos e altura aos 30 anos (cm).

Subgrupo	Comprimento aos 2 anos	Altura aos 30 anos
Amostra completa	P-valor Beta (IC 95%)	P-valor Beta (IC 95%)
Ancestralidade europeia $\geq 90\%^1$	P-valor Beta (IC 95%)	P-valor Beta (IC 95%)
Ancestralidade europeia $< 90\%^1$	P-valor Beta (IC 95%)	P-valor Beta (IC 95%)

¹ Ponto de corte apenas para fins ilustrativos.

Tabela 2. Associação entre posição socioeconômica ao nascer (quintis) e comprimento aos 2 e altura aos 30 anos (cm).

Posição socioeconômica ao nascer	Comprimento aos 2 anos	Altura aos 30 anos
	P-valor (heterogeneidade) P-valor (tendência)	P-valor (heterogeneidade) P-valor (tendência)
Quartil 1 (mais pobres)	1 (Referência)	1 (Referência)
Quartil 2	Beta (IC 95%)	Beta (IC 95%)
Quartil 3	Beta (IC 95%)	Beta (IC 95%)
Quartil 4	Beta (IC 95%)	Beta (IC 95%)
Quartil 3 (mais ricos)	Beta (IC 95%)	Beta (IC 95%)

*Se necessário, esta tabela será restrita a indivíduos com alta ancestralidade europeia.

Tabela 3. Associação entre posição socioeconômica ao nascer (quintis) e escore genético de altura (escore Z).

Posição socioeconômica ao nascer	Escore genético
	P-valor (heterogeneidade) P-valor (tendência)
Quartil 1 (mais pobres)	1 (Referência)
Quartil 2	Beta (IC 95%)
Quartil 3	Beta (IC 95%)
Quartil 4	Beta (IC 95%)
Quartil 3 (mais ricos)	Beta (IC 95%)

*Se necessário, esta tabela será restrita a indivíduos com alta ancestralidade europeia.

8 VANTAGENS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO

8.1 Vantagens

O presente projeto busca avaliar uma associação que ainda não foi estudada na literatura, buscando articular os determinantes genéticos e sociais da altura. O papel de fatores sociais e genéticos na determinação da altura é bem conhecido, porém a intersecção e interação desses fatores não foi investigada. Além disso, serão utilizados dados de uma coorte de nascimento, que é o delineamento mais apropriado para avaliar associações envolvendo determinantes precoces e desfechos na fase adulta.

8.2 Limitações

Como uma possível limitação do presente estudo, vê-se a possibilidade de que o escore genético de altura não prediga a altura em indivíduos com proporções de ancestralidade europeia mais baixa, tendo em vista que os SNPs que compõem esse escore foram identificados como associados com altura em populações de ancestralidade majoritariamente europeia. Considerando que estudos de GWAS muitas vezes detectam proxies de variantes causais e que padrões de desequilíbrio de ligação variam entre grupos étnicos, é possível que o escore não se aplique a uma população miscigenada, como a da coorte. Isso será explorado por meio de análises avaliando a associação entre o escore e altura em diferentes grupos étnicos definidos como variáveis de ancestralidade genômica. A depender destes resultados, as análises serão restritas a um subgrupo com maior ancestralidade europeia, no qual o escore seja um bom preditor de altura. Caso esta restrição seja necessária, resultará em menor tamanho amostral e consequentemente perda de poder estatístico, bem como diminuirá a capacidade de generalização do resultado.

9 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo da Coorte de Nascimentos de Pelotas 1982 tem a aprovação do Comitê de Ética da Universidade Federal de Pelotas (UFPel). E em todos os acompanhamentos foi coletado o consentimento livre e esclarecido, sendo a confidencialidade assegurada em todas as fases do estudo.

10 FINANCIAMENTO

Este projeto utiliza dados da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1982 que foi realizada com recursos da Wellcome Trust (Major Awards for Latin América on Health Consequences of Population Change). As fases iniciais do Estudo de Coorte de Nascimentos de Pelotas 1982 foram financiadas pelo Programa Nacional de Núcleos de Excelência - CNPq (PRONEX), o Ministério da Saúde (Brasil), International Development Research Center (Canadá), United Nations Development Fund for Women (Reino Unido) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

Além disso, o presente trabalho foi realizado com apoio da coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, por meio da bolsa de mestrado.

11 DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS

Os resultados serão divulgados por meio de um volume final de dissertação, um artigo a ser publicado em periódico científico indexado, e um resumo com os principais resultados a ser divulgado em nota para a imprensa.

12 CRONOGRAMA

Etapas	2021											2022										
	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
Definição do tema de pesquisa																						
Revisão bibliográfica																						
Elaboração do projeto																						
Qualificação do projeto																						
Processamento dos dados																						
Análise dos dados																						
Redação do artigo																						
Redação da dissertação																						

Figura 3. Cronograma das atividades programadas para elaboração da dissertação.

13 REFERÊNCIAS

ADDO, O. Yaw et al. Maternal height and child growth patterns. **The Journal of pediatrics**, [S. l.], v. 163, n. 2, p. 549–554, 2013. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.02.002.

ARRUDA, Natália Martins; MAIA, Alexandre Gori; ALVES, Luciana Correia. Inequality in access to health services between urban and rural areas in Brazil: A disaggregation of factors from 1998 to 2008. **Cadernos de Saude Publica**, [S. l.], v. 34, n. 6, p. 1–14, 2018. DOI: 10.1590/0102-311X00213816.

AUSTIN, Peter C.; STUART, Elizabeth A. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. **Statistics in Medicine**, [S. l.], v. 34, n. 28, p. 3661–3679, 2015. DOI: 10.1002/sim.6607.

AUTON, Adam et al. A global reference for human genetic variation. **Nature**, [S. l.], v. 526, n. 7571, p. 68–74, 2015. DOI: 10.1038/nature15393.

BARROS, A. J. D.; VICTORA, C. G.; HORTA, B. L.; GONÇALVES, H. D.; LIMA, R. C.; LYNCH, J. Effects of socioeconomic change from birth to early adulthood on height and overweight. **International Journal of Epidemiology**, [S. l.], v. 35, n. 5, p. 1233–1238, 2006. DOI: 10.1093/ije/dyl160.

BARROS, Aluísio J. D. et al. O Mestrado do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da UFPel baseado em consórcio de pesquisa: uma experiência inovadora. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [S. l.], v. 11, n. suppl 1, p. 133–144, 2008. a. DOI: 10.1590/s1415-790x2008000500014.

BARROS, Fernando C.; VICTORA, Cesar G.; HORTA, Bernardo L.; GIGANTE, Denise P. Methodology of the pelotas birth cohort study from 1982 to 2004–5, Southern Brazil. **Revista de Saude Publica**, [S. l.], v. 42, n. SUPPL.2, p. 7–15, 2008. b. DOI: 10.1590/s0034-89102008000900003.

BATTY, G. David; SHIPLEY, Martin J.; GUNNELL, David; HUXLEY, Rachel; KIVIMAKI, Mika; WOODWARD, Mark; LEE, Crystal Man Ying; SMITH, George Davey. Height, wealth, and health: an overview with new data from three longitudinal studies. **Economics and human biology**, Netherlands, v. 7, n. 2, p. 137–152, 2009. DOI: 10.1016/j.ehb.2009.06.004.

BEARD, Albertine S.; BLASER, Martin J. The ecology of height: the effect of microbial transmission on human height. **Perspectives in biology and medicine**, United States, v. 45, n. 4, p. 475–498, 2002. DOI: 10.1353/pbm.2002.0064.

BENTLEY, Amy R. et al. Multi-ancestry genome-wide gene–smoking interaction study of 387,272 individuals identifies new loci associated with serum lipids. **Nature Genetics**, [S. l.], v. 51, n. 4, p. 636–648, 2019. DOI: 10.1038/s41588-019-0378-y. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30926973/>. Acesso em: 9 jun. 2021.

BHARATI, P. Economic condition and demography among the Mahishyas of Chakpota Village, Howrah District, West Bengal. **Journal of biosocial**

science, England, v. 13, n. 3, p. 345–356, 1981. DOI: 10.1017/s0021932000013547.

BHARATI, P. Variation in adult body dimensions in relation to economic condition among the Mahishyas of Howrah district, West Bengal, India. **Annals of human biology**, England, v. 16, n. 6, p. 529–541, 1989. DOI: 10.1080/03014468900000662.

BLACK, Robert E. et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. **The Lancet**, [S. l.], v. 382, n. 9890, p. 427–451, 2013. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60937-X.

BLACK, Robert E. et al. Health and development from preconception to 20 years of age and human capital. **The Lancet**, [S. l.], v. 399, n. 10336, p. 1730–1740, 2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02533-2. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02533-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02533-2).

BLAKER, Nancy M.; ROMPA, Irene; DESSING, Inge H.; VRIEND, Anne F.; HERSCHBERG, Channah; VAN VUGT, Mark. The height leadership advantage in men and women: Testing evolutionary psychology predictions about the perceptions of tall leaders. **Group Processes and Intergroup Relations**, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 17–27, 2013. DOI: 10.1177/1368430212437211.

BOAS, Franz. CHANGES IN THE BODILY FORM OF DESCENDANTS OF IMMIGRANTS. [S. l.], p. 76–78, 1912.

BOGIN, Barry. Secular changes in childhood, adolescent and adult stature. **Nestle Nutrition Institute workshop series**, Switzerland, v. 71, p. 115–126, 2013. DOI: 10.1159/000342581.

CARDOSO, Fernando Henrique. Capitalismo e escravidão no Brasil meridional. O negro na sociedade escravocrata do Rio Grande do Sul. **Coleção Estudos Brasileiros**, [S. l.], v. 19, p. 303, 2003.

CASTRO, Jorge Abrahão De. Evolução e desigualdade na educação brasileira. **Educação & Sociedade**, [S. l.], v. 30, n. 108, p. 673–697, 2009. DOI: 10.1590/s0101-73302009000300003.

CHEN, S. T. Comparative growth of Malay, Chinese and Indian school children in Malaysia. **The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health**, Thailand, v. 7, n. 3, p. 443–451, 1976.

CHOR, Dóra; LIMA, Claudia Risso de Araujo. Aspectos epidemiológicos das desigualdades raciais em saúde no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [S. l.], v. 21, n. 5, p. 1586–1594, 2005. DOI: 10.1590/s0102-311x2005000500033.

COLE, T. J. The secular trend in human physical growth: A biological view. **Economics and Human Biology**, [S. l.], v. 1, n. 2, p. 161–168, 2003. DOI: 10.1016/S1570-677X(02)00033-3.

DE LAS FUENTES, Lisa et al. Gene-educational attainment interactions in a multi-ancestry genome-wide meta-analysis identify novel blood pressure loci. **Molecular Psychiatry**, [S. l.], 2020. DOI: 10.1038/s41380-020-0719-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32372009/>. Acesso em: 9 jun.

2021.

DE ONIS, Mercedes. Assessment of differences in linear growth among populations in the WHO Multicentre Growth Reference Study. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, [S. l.], v. 95, n. SUPPL. 450, p. 56–65, 2006. a. DOI: 10.1080/08035250500323756.

DE ONIS, Mercedes. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, [S. l.], v. 95, n. SUPPL. 450, p. 76–85, 2006. b. DOI: 10.1080/08035320500495548.

DE ONIS, Mercedes; BRANCA, Francesco. Childhood stunting: A global perspective. **Maternal and Child Nutrition**, [S. l.], v. 12, p. 12–26, 2016. DOI: 10.1111/mcn.12231.

DEATON, Angus. Height, health, and development. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 104, n. 33, p. 13232–13237, 2007. DOI: 10.1073/pnas.0611500104.

DEATON, Angus; ARORA, Raksha. Life at the top: the benefits of height. **Economics and human biology**, [S. l.], v. 7, n. 2, p. 133–136, 2009. DOI: 10.1016/j.ehb.2009.06.001.

DELANEAU, Olivier; MARCHINI, Jonathan; ZAGURY, Jean François. A linear complexity phasing method for thousands of genomes. **Nature Methods**, [S. l.], v. 9, n. 2, p. 179–181, 2012. DOI: 10.1038/nmeth.1785.

DESYIBELEW, Hanna Demelash; DADI, Abel Fekadu. Burden and determinants of malnutrition among pregnant women in Africa: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 14, n. 9, p. 1–19, 2019. DOI: 10.1371/journal.pone.0221712.

ENGLUND-ÖGGE, Linda; BRANTSÆTER, Anne Lise; JUODAKIS, Julius; HAUGEN, Margareta; MELTZER, Helle Margrete; JACOBSSON, Bo; SENGPIEL, Verena. Associations between maternal dietary patterns and infant birth weight, small and large for gestational age in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. **European Journal of Clinical Nutrition**, [S. l.], v. 73, n. 9, p. 1270–1282, 2019. DOI: 10.1038/s41430-018-0356-y. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41430-018-0356-y>.

FERNANDA LIMA-COSTA, M. et al. Genomic ancestry and ethnoracial self-classification based on 5,871 community-dwelling Brazilians (The Epigen Initiative). **Scientific Reports**, [S. l.], v. 5, 2015. DOI: 10.1038/srep09812.

FRONGILLO, E. A. Jr; HANSON, K. M. Determinants of variability among nations in child growth. **Annals of human biology**, England, v. 22, n. 5, p. 395–411, 1995. DOI: 10.1080/03014469500004082.

GALOBARDES, Bruna; MCCORMACK, Valerie A.; MCCARRON, Peter; HOWE, Laura D.; LYNCH, John; LAWLOR, Debbie A.; SMITH, George Davey. Social inequalities in height: persisting differences today depend upon height of the parents. **PloS one**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. e29118, 2012. DOI:

10.1371/journal.pone.0029118.

GAWLEY, Tim; PERKS, Thomas; CURTIS, James. Height, gender, and authority status at work: Analyses for a national sample of canadian workers. **Sex Roles**, [S. l.], v. 60, n. 3–4, p. 208–222, 2009. DOI: 10.1007/s11199-008-9520-5.

GERMAN, Alina; MESCH, Gustavo; HOCHBERG, Ze'ev. People Are Taller in Countries With Better Environmental Conditions. **Frontiers in endocrinology**, [S. l.], v. 11, p. 106, 2020. DOI: 10.3389/fendo.2020.00106.

GERNAND, Alison D.; SCHULZE, Kerry J.; STEWART, Christine P.; WEST, Keith P.; CHRISTIAN, Parul. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: Health effects and prevention. **Nature Reviews Endocrinology**, [S. l.], v. 12, n. 5, p. 274–289, 2016. DOI: 10.1038/nrendo.2016.37. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.37>.

GHOSH, Jyoti Ratan; BANDYOPADHYAY, Arup Ratan. Income, birth order, siblings, and anthropometry. **Human biology**, United States, v. 78, n. 6, p. 733–741, 2006. DOI: 10.1353/hub.2007.0012.

GRASGRUBER, P.; CACEK, J.; KALINA, T.; SEBERA, M. The role of nutrition and genetics as key determinants of the positive height trend. **Economics and human biology**, Netherlands, v. 15, p. 81–100, 2014. DOI: 10.1016/j.ehb.2014.07.002.

GRASGRUBER, P.; HRAZDÍRA, E. Nutritional and socio-economic predictors of adult height in 152 world populations. **Economics and Human Biology**, [S. l.], v. 37, 2020. DOI: 10.1016/j.ehb.2020.100848.

GRASGRUBER, P.; SEBERA, M.; HRAZDÍRA, E.; CACEK, J.; KALINA, T. Major correlates of male height: A study of 105 countries. **Economics and human biology**, Netherlands, v. 21, p. 172–195, 2016. DOI: 10.1016/j.ehb.2016.01.005.

HARTWIG, Fernando Pires; DAVIES, Neil Martin; SMITH, George Davey. Bias in Mendelian randomization due to assortative mating. **Genetic Epidemiology**, [S. l.], v. 42, n. 7, p. 608–620, 2018. DOI: 10.1002/gepi.22138.

HERNÁN, Miguel A.; ROBINS, James M. Causal Inference: What If (2019). [S. l.], p. 1–45, 2019.

HORTA, Bernardo L.; HARTWIG, Fernando P.; VICTORA, Cesar G. Breastfeeding and intelligence in adulthood: due to genetic confounding? **The Lancet Global Health**, [S. l.], v. 6, n. 12, p. e1276–e1277, 2018. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30371-1. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30371-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30371-1).

HORTA, Bernardo L.; LORET DE MOLA, Christian; VICTORA, Cesar G. Breastfeeding and intelligence: A systematic review and meta-analysis. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, [S. l.], v. 104, p. 14–19, 2015. DOI: 10.1111/apa.13139.

HORTA, Bernardo Lessa; GIGANTE, Denise P.; GONÇALVES, Helen; DOS

SANTOS MOTTA, Janaina Vieira; LORET DE MOLA, Christian; OLIVEIRA, Isabel O.; BARROS, Fernando C.; VICTORA, Cesar G. Cohort Profile Update: The 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. **International Journal of Epidemiology**, [S. l.], v. 44, n. 2, p. 441- 441e, 2015. DOI: 10.1093/ije/dyv017.

HOWIE, Bryan N.; DONNELLY, Peter; MARCHINI, Jonathan. A flexible and accurate genotype imputation method for the next generation of genome-wide association studies. **PLoS Genetics**, [S. l.], v. 5, n. 6, 2009. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000529.

JAROSZ, Ewa; GUGUSHVILI, Alexi. Parental education, health literacy and children's adult body height. **Journal of biosocial science**, England, v. 52, n. 5, p. 696–718, 2020. DOI: 10.1017/S0021932019000737.

JELENKOVIC, Aline et al. Genetic and environmental influences on adult human height across birth cohorts from 1886 to 1994. **eLife**, [S. l.], v. 5, n. DECEMBER2016, p. 14, 2016. DOI: 10.7554/eLife.20320.

JELENKOVIC, Aline; ORTEGA-ALONSO, Alfredo; ROSE, Richard J.; KAPRIO, Jaakko; REBATO, Esther; SILVENTOINEN, Karri. Genetic and environmental influences on growth from late childhood to adulthood: A longitudinal study of two Finnish twin cohorts. **American Journal of Human Biology**, [S. l.], v. 23, n. 6, p. 764–773, 2011. DOI: 10.1002/ajhb.21208.

JUDGE, Timothy A.; CABLE, Daniel M. The effect of physical height on workplace success and income: Preliminary test of a theoretical model. **Journal of Applied Psychology**, [S. l.], v. 89, n. 3, p. 428–441, 2004. DOI: 10.1037/0021-9010.89.3.428.

KARRA, Mahesh; SUBRAMANIAN, S. V; FINK, Günther. Height in healthy children in low- and middle-income countries: an assessment. **The American journal of clinical nutrition**, United States, v. 105, n. 1, p. 121–126, 2017. DOI: 10.3945/ajcn.116.136705.

KELLER, Matthew C.; GARVER-APGAR, Christine E.; WRIGHT, Margaret J.; MARTIN, Nicholas G.; CORLEY, Robin P.; STALLINGS, Michael C.; HEWITT, John K.; ZIETSCH, Brendan P. The Genetic Correlation between Height and IQ: Shared Genes or Assortative Mating? **PLoS Genetics**, [S. l.], v. 9, n. 4, 2013. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003451.

KENNEDY, Elissa et al. Gender inequalities in health and wellbeing across the first two decades of life: an analysis of 40 low-income and middle-income countries in the Asia-Pacific region. **The Lancet Global Health**, [S. l.], v. 8, n. 12, p. e1473–e1488, 2020. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30354-5. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30354-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30354-5).

LI, Leah; MANOR, Orly; POWER, Chris. Early environment and child-to-adult growth trajectories in the 1958 British birth cohort. **The American journal of clinical nutrition**, United States, v. 80, n. 1, p. 185–192, 2004. DOI: 10.1093/ajcn/80.1.185.

LI, Leah; POWER, Chris. Influences on childhood height: comparing two generations in the 1958 British birth cohort. **International journal of**

epidemiology, England, v. 33, n. 6, p. 1320–1328, 2004. DOI: 10.1093/ije/dyh325.

LIMA-COSTA, M. F. et al. Genomic ancestry and ethnoracial self-classification based on 5,871 community-dwelling Brazilians (The Epigen Initiative). **Scientific Reports**, [S. l.], v. 5, 2015. DOI: 10.1038/srep09812.

MAGNUSSON, Patrik K. E.; RASMUSSEN, Finn; GYLLENSTEN, Ulf B. Height at age 18 years is a strong predictor of attained education later in life: cohort study of over 950,000 Swedish men. **International journal of epidemiology**, England, v. 35, n. 3, p. 658–663, 2006. DOI: 10.1093/ije/dyl011.

MANFREDINI, Matteo; BRESCHI, Marco; FORNASIN, Alessio; SEGHERI, Chiara. Height, socioeconomic status and marriage in Italy around 1900. **Economics and human biology**, Netherlands, v. 11, n. 4, p. 465–473, 2013. DOI: 10.1016/j.ehb.2012.06.004.

MATIJASEVICH, Alicia; VICTORA, Cesar G.; SILVEIRA, Mariangela F.; WEHRMEISTER, Fernando C.; HORTA, Bernardo L.; BARROS, Fernando C. Maternal reproductive history: Trends and inequalities in four population-based birth cohorts in Pelotas, Brazil, 1982-2015. **International Journal of Epidemiology**, [S. l.], v. 48, p. 116–125, 2019. DOI: 10.1093/ije/dyy169.

MJÖNES, S. Growth in Turkish children in Stockholm. **Annals of human biology**, England, v. 14, n. 4, p. 337–347, 1987. DOI: 10.1080/03014468700009121.

MUMM, Rebekka; CZERNITZKI, Anna-Franziska; BENTS, Dominik; MUSALEK, Martin. Socioeconomic situation and growth in infants and juveniles. **Anthropologischer Anzeiger; Bericht über die biologisch-anthropologische Literatur**, Germany, v. 74, n. 2, p. 101–107, 2017. DOI: 10.1127/anthranz/2017/0706.

MYBURGH, J.; STAUB, K.; RÜHLI, F. J.; SMITH, J. R.; STEYN, M. Secular trends in stature of late 20th century white South Africans and two European populations. **Homo : internationale Zeitschrift für die vergleichende Forschung am Menschen**, Germany, v. 68, n. 6, p. 433–439, 2017. DOI: 10.1016/j.jchb.2017.10.001.

MYRSKYLÄ, Mikko; SILVENTOINEN, Karri; JELENKOVIC, Aline; TYNELIUS, Per; RASMUSSEN, Finn. The association between height and birth order: evidence from 652,518 Swedish men. **Journal of epidemiology and community health**, England, v. 67, n. 7, p. 571–577, 2013. DOI: 10.1136/jech-2012-202296.

PAPAGEORGHIU, Aris T. et al. The INTERGROWTH-21 st fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [S. l.], v. 218, n. 2, p. S630–S640, 2018. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.01.011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.01.011>.

PEARSON, Karl; LEE, Alice. On the Laws of Inheritance in Man: I. Inheritance of Physical Characters. **Biometrika**, [S. l.], v. 2, n. 4, p. 357, 1903. DOI:

10.2307/2331507.

PERERA, Priyantha J.; RANATHUNGA, Nayomi; FERNANDO, Meranthi P.; WARNAKULASURIYA, Tania D.; WICKREMASINGHE, Rajitha A. Growth parameters at birth of babies born in Gampaha district, Sri Lanka and factors influencing them. **WHO South-East Asia journal of public health**, India, v. 2, n. 1, p. 57–62, 2013. DOI: 10.4103/2224-3151.115845.

PERKINS, Jessica M.; SUBRAMANIAN, S. V.; DAVEY SMITH, George; ÖZALTIN, Emre. Adult height, nutrition, and population health. **Nutrition reviews**, [S. l.], v. 74, n. 3, p. 149–165, 2016. DOI: 10.1093/nutrit/nuv105.

PLOMIN, R.; DEARY, I. J. Genetics and intelligence differences: Five special findings. **Molecular Psychiatry**, [S. l.], v. 20, n. 1, p. 98–108, 2015. DOI: 10.1038/mp.2014.105.

POLETTI, O. H.; BARRIOS, L. [Prevalence of low height and related risk factors in school children from Corrientes (Argentina)]. **Anales espanoles de pediatria**, Spain, v. 55, n. 4, p. 300–304, 2001. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1695-4033\(01\)77689-8](https://doi.org/10.1016/S1695-4033(01)77689-8).

PRICE, Alkes L.; PATTERSON, Nick J.; PLENGE, Robert M.; WEINBLATT, Michael E.; SHADICK, Nancy A.; REICH, David. Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. **Nature Genetics**, [S. l.], v. 38, n. 8, p. 904–909, 2006. DOI: 10.1038/ng1847.

QUILLIAN, Lincoln. Segregation and Poverty Concentration: The Role of Three Segregations. **American Sociological Review**, [S. l.], v. 77, n. 3, p. 354–379, 2012. DOI: 10.1177/0003122412447793.

REBATO, E.; ROSIQUE, J.; VINAGRE, A.; SALCES, I.; SAN MARTÍN, L.; SUSANNE, C. Nutritional status by socioeconomic level in an urban sample from Bilbao (Basque Country). **American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council**, United States, v. 13, n. 5, p. 668–678, 2001. DOI: 10.1002/ajhb.1105.

SILVA, Inácio Crochemore Mohnsam Da; RESTREPO-MENDEZ, Maria Clara; COSTA, Janaína Calu; EWERLING, Fernanda; HELLWIG, Franciele; FERREIRA, Leonardo Zanini; RUAS, Luis Paulo Vidaletti; JOSEPH, Gary; BARROS, Aluísio J. D. Mensuração de desigualdades sociais em saúde: conceitos e abordagens metodológicas no contexto brasileiro. **Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, [S. l.], v. 27, n. 1, p. e000100017, 2018. DOI: 10.5123/S1679-49742018000100017.

SILVENTOINEN, K. et al. The CODATwins Project: The Current Status and Recent Findings of COLlaborative Project of Development of Anthropometrical Measures in Twins. **Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies**, [S. l.], v. 22, n. 6, p. 800–808, 2019. DOI: 10.1017/thg.2019.35.

SILVENTOINEN, Karri et al. Heritability of Adult Body Height: A Comparative Study of Twin Cohorts in Eight Countries. **Twin Research**, [S. l.], v. 6, n. 5, p. 399–408, 2003. DOI: 10.1375/136905203770326402.

SMITH, George D.; EBRAHIM, Shah. “Mendelian randomization”: Can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? **International Journal of Epidemiology**, [S. l.], v. 32, n. 1, p. 1–22, 2003. DOI: 10.1093/ije/dyg070.

SMITH, George Davey; HEMANI, Gibran. Mendelian randomization: Genetic anchors for causal inference in epidemiological studies. **Human Molecular Genetics**, [S. l.], v. 23, n. R1, p. 89–98, 2014. DOI: 10.1093/hmg/ddu328.

TYRRELL, Jessica et al. Height, body mass index, and socioeconomic status: mendelian randomisation study in UK Biobank. **BMJ (Clinical research ed.)**, [S. l.], v. 352, p. i582, 2016. DOI: 10.1136/bmj.i582.

UFFELMANN, Emil; HUANG, Qin Qin; MUNUNG, Nchangwi Syntia; DE VRIES, Jantina; OKADA, Yukinori; MARTIN, Alicia R.; MARTIN, Hilary C.; LAPPALAINEN, Tuuli; POSTHUMA, Danielle. Genome-wide association studies. **Nature Reviews Methods Primers**, [S. l.], v. 1, n. 1, 2021. DOI: 10.1038/s43586-021-00056-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>.

UNITED NATIONS. **WORLD SOCIAL REPORT 2020 - Inequality in a Rapidly Changing World**. [s.l.: s.n.].

VÁZQUEZ-VÁZQUEZ, Adriana; AZCORRA, Hugo; FALFÁN, Ina; ARGÁEZ, Jorge; KANTUN, Diódora; DICKINSON, Federico. Effects of Maya ancestry and environmental variables on knee height and body proportionality in growing individuals in Merida, Yucatan. **American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council**, United States, v. 25, n. 5, p. 586–593, 2013. DOI: 10.1002/ajhb.22417.

VICTORA, Cesar G. et al. Effects of early-life poverty on health and human capital in children and adolescents: analyses of national surveys and birth cohort studies in LMICs. **The Lancet**, [S. l.], v. 399, n. 10336, p. 1741–1752, 2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02716-1. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02716-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02716-1).

VICTORA, Cesar G.; ADAIR, Linda; FALL, Caroline; HALLAL, Pedro C.; MARTORELL, Reynaldo; RICHTER, Linda; SACHDEV, Harshpal Singh. **Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital** The Lancet Elsevier B.V., , 2008. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61692-4. Disponível em: <http://pmc/articles/PMC2258311/>. Acesso em: 9 jun. 2021.

VICTORA, Cesar G.; BARROS, Fernando C. Cohort profile: The 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. **International Journal of Epidemiology**, [S. l.], v. 35, n. 2, p. 237–242, 2006. DOI: 10.1093/ije/dyi290.

VICTORA, Cesar G.; HORTA, Bernardo Lessa; DE MOLA, Christian Loret; QUEVEDO, Luciana; PINHEIRO, Ricardo Tavares; GIGANTE, Denise P.; GONÇALVES, Helen; BARROS, Fernando C. Association between breastfeeding and intelligence, educational attainment, and income at 30 years of age: A prospective birth cohort study from Brazil. **The Lancet Global Health**,

[S. l.], v. 3, n. 4, p. e199–e205, 2015. DOI: 10.1016/S2214-109X(15)70002-1. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(15\)70002-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(15)70002-1).

VICTORA, Cesar Gomes; HORTA, Bernardo Lessa; RAMOS, Everton de Oliveira; CARNIELETTO, Gladis Elaine. Tendência secular ao crescimento em recrutas gaúchos, 1940-1969. **Ciência e cultura**, [S. l.], v. 41, n. 9, p. 915–916, 1989.

VISSCHER, Peter M.; MCEVOY, Brian; YANG, Jian. From Galton to GWAS: Quantitative genetics of human height. **Genetics Research**, [S. l.], v. 92, n. 5–6, p. 371–379, 2010. DOI: 10.1017/S0016672310000571.

WAINSCHEIN, Pierrick; JAIN, Deepti; ZHENG, Zhili; ANTHROPOMETRY, Topmed; GROUP, Working. Recovery of trait heritability from whole genome sequence data Visscher 2019.pdf. [S. l.], p. 1–23, 2021.

WILLIAMS, David R.; MOHAMMED, Selina A.; LEAVELL, Jacinta; COLLINS, Chiquita. Race, socioeconomic status, and health: Complexities, ongoing challenges, and research opportunities. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [S. l.], v. 1186, p. 69–101, 2010. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05339.x.

WOOD, Andrew R. et al. Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. **Nature Genetics**, [S. l.], v. 46, n. 11, p. 1173–1186, 2014. DOI: 10.1038/ng.3097.

WU, Guoyao; BAZER, Fuller W.; CUDD, Timothy A.; SPENCER, Cynthia J. Meininger and Thomas E. Maternal Nutrition and Fetal Development. [S. l.], n. 13, p. 2169–2172, 2004.

WYSHAK, Grace. Height, socioeconomic and subjective well-being factors among U.S. women, ages 49-79. **PloS one**, [S. l.], v. 9, n. 6, p. e96061, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0096061.

YANG, Jian et al. Genetic variance estimation with imputed variants finds negligible missing heritability for human height and body mass index. **Nature Genetics**, [S. l.], v. 47, n. 10, p. 1114–1120, 2015. DOI: 10.1038/ng.3390.

YENGO, Loic et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700 000 individuals of European ancestry. **Human Molecular Genetics**, [S. l.], v. 27, n. 20, p. 3641–3649, 2018. DOI: 10.1093/hmg/ddy271.

RELATÓRIO DO TRABALHO DE CAMPO

O programa de Pós-graduação em Epidemiologia, da Universidade Federal de Pelotas, foi pioneiro em adotar o método de pesquisa do tipo “consórcio” para as turmas do mestrado (BARROS et al., 2008). Caracteriza-se por ser um estudo transversal com amostragem complexa que investiga uma população específica escolhida pela turma, por exemplo estudantes de graduação ou idosos. O trabalho de campo é realizado por todos os alunos, bem como a elaboração do questionário para coleta de dados que servirá como base para as diferentes dissertações.

Por consequência da pandemia de Covid-19 e das restrições sanitárias, não houve consórcio de pesquisa para a turma de mestrandos do ano de 2021.

A fim de garantir a prática em todas as etapas de uma pesquisa, realizamos uma simulação do consórcio na disciplina de Prática de Pesquisa. Elaboramos desde o projeto de pesquisa do consórcio e os objetivos particulares de cada aluno, instrumento de coleta de dados, cálculo de tamanho de amostra, processo de amostragem, mapeamento dos setores censitários, inserção do questionário na plataforma digital REDCap, até a aplicação teste do questionário e análise dos dados parciais.

Além disso, participei do trabalho de campo do acompanhamento dos 40 anos da coorte de 1982 que iniciou no ano de 2022. Participei do rastreamento e agendamento dos participantes, treinamento de equipe e também ficando responsável pela equipe em alguns turnos do acompanhamento. Os dados obtidos no trabalho de campo servirão como base para dissertações e teses dos alunos do PPGEpi, e também poderão fornecer informações para políticas públicas de saúde.

REFERÊNCIAS

BARROS, Aluísio J. D. et al. O Mestrado do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da UFPel baseado em consórcio de pesquisa: uma experiência inovadora. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [S. l.], v. 11, n. suppl 1, p. 133–144, 2008. a. DOI: 10.1590/s1415-790x2008000500014.

ARTIGO ORIGINAL

Association of socioeconomic position at birth and genetic growth potential in the 1982 Pelotas birth cohort

Abstract

Background: Applying standard growth curves to population-based samples requires assuming that genetic growth potential is constant across different strata. However, there is little empirical evidence for or against the plausibility of this assumption. We investigated this hypothesis by assessing the association between socioeconomic position at birth and a proxy of genetic growth potential in a population-based birth cohort in Brazil.

Methods: The cohort initiated in 1982 and all hospitals in Pelotas (Brazil) were visited daily to identify the children born alive. Those children whose mothers live in the urban area were eligible to the study. The main variables were: genetic score (~700 genetic variants robustly associated with height), length at age 2 years, adult (30 years) height, and socioeconomic position at birth.

Results: We initially confirmed that the genetic height score was positively associated with length and height in our cohort. Socioeconomic position at birth was positively associated in a dose-response manner with the genetic score [average difference of 0.18 (CI95%: 0.09; 0.27) standard deviation units comparing the top and bottom socioeconomic tertiles], length and height. Sensitivity analyses showed no indication that our findings were due to selection bias.

Conclusions: Our results suggest that genetic growth potential may be different between socioeconomic subgroups of this population. Replication and better quantification of the magnitude of this potential difference are required to assess the impact of this (possible) violation of the constant genetic growth potential assumption.

Keywords: Body Height; Genetics; Reference Growth Curves.

Background

Height is considered an indicator of physical development and an important component of human capital. Height is often correlated with health determinants and outcomes. An important example of this is the strong correlation of childhood stunting (commonly defined as length for age below than two standard deviations based on reference curves), which is strongly associated with early life poverty, childhood morbidity and mortality (DE ONIS; BRANCA, 2016), as well as human capital measures such as intelligence quotient and attained schooling in adulthood (BLACK et al., 2022).

Height is a multifactorial trait influenced by both genetic and environmental factors. The genetic component presents a polygenic pattern and high heritability in several populations. The latter has been demonstrated in several ways, such as by the similarity among children and their parents (SILVENTOINEN et al., 2019), twin studies (JELENKOVIC et al., 2011; SILVENTOINEN et al., 2003) and, more recently, genome-wide association studies (GWAS) (YENGO et al., 2018). The latter has also substantially contributed to identify genetic variants strongly associated with adult height and provided support for the polygenic model.

An important environmental determinant of height is socioeconomic factors. The prevalence of stunting in childhood is typically substantially higher in poorer subgroups in many different countries. Moreover, strong associations with shorter adult height have been reported in several birth cohorts, indicating that this negative effect of early-life poverty persists throughout the lifecourse (VICTORA et al., 2022). This inverse association is likely due to lower access to resources, worse development conditions, higher incidence of infections, lower nutritional quality and other detrimental factors which are more common among the poor (MUMM et al., 2017; PERKINS et al., 2016).

There is increasing evidence that genetic and environmental factors may interact in determining complex traits (BENTLEY et al., 2019; DE LAS FUENTES et al., 2020). In the case of height, although there are established important genetic and environmental determinants, there is little evidence on how they jointly influence growth. Considering the strong genetic component of height, differences in genetic growth potential between different population subgroups could cause important height differences between these subgroups. This would

be important, for example, when applying growth curves (estimated in samples exposed to ideal conditions of physical development, such as recommended duration of breastfeeding, non-smoking mothers, single births, and absence of health problems) (DE ONIS, 2006b) to population-based samples, which could lead to biased estimates if the genetic growth potential differs between more privileged and more vulnerable subsets of the population.

The above indicates that using growth curves to monitor growth and development in subsets of the population not represented in the original studies requires the assumption that genetic growth potential is similar among children born in different socioeconomic conditions. It is therefore of great practical relevance that this hypothesis is assessed empirically in contexts with marked social inequalities. The present study aimed to assess this hypothesis among children born in different socioeconomic conditions in the 1982 Pelotas birth cohort.

Methods

Study design and participants

The birth cohort was initiated in 1982 in the city of Pelotas in southern Brazil. During this year, all hospitals in Pelotas were visited daily and all women who gave birth were approached for an interview. Those children born alive whose mothers lived in the urban area of Pelotas were included in the study, resulting in 5,914 live births that represent 99.2% of all hospital births in Pelotas in that year. The Ethical Committee of the Federal University of Pelotas approved the study protocol under the protocols numbered 03/12; 029/2003 and 16/12. Verbal informed consent was obtained in the early phases of the study, and written consent was obtained in the more recent follow-ups. Cohort participants were followed up on several occasions. This study uses data collected in 1982 (i.e., at birth, when participants were enrolled in the study), 1984, 2004-05 and 2012-13 (when participants were 1-2, 22-23 and 30-31 years old). Further details of the 1982 Pelotas birth cohort can be found elsewhere (HORTA et al., 2015; VICTORA; BARROS, 2006).

Variables

The main variables in this study were: a genetic score that predicts adult height (used as a proxy genetic growth potential), length and adult height, and socioeconomic position at birth (used as a proxy of early-life adversity). At 22-23 years of age, the participants were invited to visit the research laboratory to donate a blood sample. Blood samples were collected and DNA was extracted from venous blood. DNA samples were genotyped using the Illumina HumanOmni2.5-8v1 array (BARROS et al., 2008b; DELANEAU; MARCHINI; ZAGURY, 2012; HORTA et al., 2015; VICTORA; BARROS, 2006). After quality control, the data were prephased using SHAPEIT and imputed using IMPUTE2 (HOWIE; DONNELLY; MARCHINI, 2009) based on 1000 Genomes haplotypes (AUTON et al., 2015). We created the genetic height score from ~700 independent single nucleotide polymorphisms (SNPs) and strongly associated with height in a large GWAS (WOOD et al., 2014). The score was created as a weighted sum of the number of copies of the effect allele, where the weights are the linear regression coefficients from the height GWAS. To facilitate interpretation, the score was converted into internal Z scores (subtracting the sample average and dividing by the sample standard deviation).

Socioeconomic position was defined as follows. Family income at birth was collected in categories of minimum wage. A principal components analysis of four socioeconomic indicators (delivery payment mode, mother's schooling, height and skin color) was performed to rank individuals within each income category, thus allowing forming three nearly equal-sized groups. More details can be found elsewhere (BARROS et al., 2006). Length at age 2 and height at age 30 were measured using a portable stadiometer with 1 mm accuracy by trained interviewers. Length was converted to Z scores based on WHO reference standards for sex and age (DE ONIS, 2006b). Height was converted to sex-specific internal Z scores.

The following variables were also included in this study for statistical adjustment purposes (described below): sex, birthweight, maternal smoking during pregnancy (yes/no), maternal schooling at birth (in complete years of education), maternal height, maternal age (all collected in the perinatal interview), and genomic ancestry. The latter was estimated using ADMIXTURE software

based on ~370,000 SNPs mutually available for the 1982 Pelotas Birth Cohort and reference panels from the HapMap and Human Genome Diversity projects, as described elsewhere (FERNANDA LIMA-COSTA et al., 2015). This yields, for each individual, the proportion of European, African and Native American ancestry.

Statistical analyses

The analytical sample was described according to perinatal variables, and well as length, height and genomic ancestry. Given that the main analysis of this study is the association between early-life socioeconomic position and the height genetic score, the analytical sample was defined as those with non-missing data for both variables (of note, this analysis was adjusted for genomic ancestry – see below – which was available for all individuals with non-missing data for the genetic score). We also compared the analytical sample with the entire cohort at baseline using the Pearson χ^2 test.

Briefly, our analyses had four main steps: 1) Confirm that the genetic score predicts length and height in our cohort; 2) Assess whether this association differs between different ancestry groups; 3) Perform the main analysis; 4) Sensitivity analysis assessing the potential impact of selection bias. We now explain each of these steps in detail.

We evaluated whether the score actually predicted height and length in the cohort participants (and could therefore be considered a proxy of genetic growth potential) using linear regression. We also evaluated whether this association differed between individuals of different ancestries. This is because the SNPs we included in the score were identified as associated with height in populations of mostly European ancestry. Since GWAS hits are often proxies of causal genetic variants and that linkage disequilibrium patterns often differ according to ancestry (UFFELMANN et al., 2021), it was possible that the genetic score only predicted height among those individuals with high proportion of European ancestry. Modification of the association of the genetic score with length and height by ancestry was evaluated in two ways. First, we assessed the association of the score with length and height in subsamples defined using increasingly more stringent cut-offs for European ancestry. Second, we

performed a formal interaction test by including a product term between the score and ancestry in the model.

The association of socioeconomic position at birth with length and height was also evaluated using linear regression. Finally, the association between allelic score and socioeconomic status at birth was evaluated using linear regression. This analysis was adjusted for genomic ancestry since allele frequencies are often correlated with ancestry. This is especially important in our context given the marked ethnic-related inequalities in Pelotas (MATIJASEVICH et al., 2019), which implies that ancestry could confound the association between the genetic score and socioeconomic position. We also investigated the possibility that the socioeconomic position at birth modifies the association between the genetic score and height.

The baseline cohort had 5,914 participants, 981 did not have data for length, 2,037 did not have data for height and 2,178 did not have data for ancestry and the genetic score. Analysis were performed using a complete-case approach, where individuals with missing data for one or more variables in a given analysis were excluded. However, this is prone to selection bias. Indeed, we found some evidence that the analytical sample was not representative of the full cohort (see below). We therefore performed a sensitivity analysis where the main analysis was adjusted for selection bias. To do so, we estimated the propensity score of not being in the analytical sample (coded as 0=included in the analytical sample, 1=excluded from the analytical sample due to missing data) using logistic regression with the aforementioned perinatal variables as predictors. We then weighted the analytical sample using inverse probability weights, where the weight that a generic individual in the analytical sample received was $\frac{1}{1-p}$, where p is the estimated propensity score for this individual. Individuals excluded from the analytical sample received a weight of zero, since they do not contribute to the main analysis. Standardized differences comparing those included and excluded from the analytical sample were calculated to assess the success of the weighting procedure in mitigating selection bias with regards to measured covariates. For a comprehensive balance assessment, standardized differences were calculated not only for untransformed versions of the covariates, but also for squared versions of numeric covariates and for all pairwise product terms (AUSTIN;

STUART, 2015; HERNÁN; ROBINS, 2019). All statistical analyses were performed using Stata version 15 (StataCorp, College Station, TX, USA).

Results

Descriptive statistics of the participants in the analytical sample are shown in Table 1. A comparison of the baseline characteristics of the whole cohort with the analytical sample is available in Supplementary Table 1. There were differences with regards to sex (females were slightly more likely to be included), birthweight (those born with normal weight were considerably more likely to be included), family income and maternal schooling (individuals in the intermediate categories more likely to be included) and maternal age (those born to older mothers more likely to be included).

Upon adjustment for genomic ancestry, the genetic height score was associated with length [$\beta=0.32$ (95% CI: 0.28; 0.36)] and height [$\beta=0.44$ (95% CI: 0.41; 0.47)]. These results can be interpreted as average standard deviation changes in length or height associated with one standard deviation increment in the score (that is, analogous to a Pearson correlation coefficient – this is because both the score and the dependent variables were expressed in Z scores). There was no strong indication that these associations are modified by genomic ancestry: supplementary Tables 2-3 show that linear regression coefficients varied only slightly with restricting the sample using increasingly stringent thresholds of European ancestry: at the extremes ($\geq 5\%$ and $\geq 95\%$ of European ancestry), the coefficients were, respectively, 0.324 and 0.333 for length; and 0.308 and 0.310 for height. The largest difference between two coefficients was 0.037 for length and 0.016 for height. Moreover, there was no clear trend. Formally testing for interaction corroborated these results: interaction p-value was 0.67 for length and 0.15 for height (Supplementary Table 4).

Table 2 displays the association of socioeconomic position at birth with length, height and the genetic score. As expected, those born to wealthier families had higher average Z scores for length and height: the difference between the top and bottom tertiles was 1.1 (95% CI: 0.99; 1.20) standard deviations for length and 0.68 (95% CI: 0.59; 0.78) standard deviations for height. Socioeconomic position was also associated with the genetic score: the same difference as

before was 0.18 (95% CI: 0.09; 0.27). As shown in Table 2, the association of socioeconomic position with length, height and the genetic score was statistically strong ($p < 0.001$) and presented a dose-response pattern. There was no strong evidence of interaction between socioeconomic position at birth and genetic score: for length, the difference between the regression coefficients comparing the 1st and 3rd tertiles was 0.07 (interaction p -value=0.324); for height, the same difference was 0.07 (interaction p -value=0.218).

Standardized differences comparing those excluded and included in the analytical sample before and after weighting are shown in Supplementary Table 5. Even though differences between these groups achieved conventional levels of statistical significance (as shown in Supplementary Table 1), most standardized differences were small. Indeed, except for terms involving birthweight, all differences were below the common rule of thumb of 10%. After weighting, all figures were below (and most were far below) 5% in absolute value, corroborating that weighting successfully mitigated selection bias with regards to measured baseline covariates. Selection bias adjustment had virtually no impact on our main analysis. Indeed, the coefficients were slightly larger: the score was on average 0.10 and 0.21 standard deviation units larger among those in the second and third tertiles of socioeconomic position at birth compared with those in the first tertile ($p < 0.001$).

Discussion

In a population-based birth cohort in the south of Brazil, a genetic score associated with both length at 2 years of age and height in adulthood (thus working as a proxy of genetic growth potential) was also positively associated with socioeconomic position at birth. These results suggest part of the association of socioeconomic position at birth with length and height (which was also confirmed in our study) might actually be due to different genetic growth potential between different social strata of the population.

Figure 1 illustrates possible mechanisms that could render genetic growth potential and socioeconomic position at birth associated. Panel A depicts the scenario where there is a genetic correlation between height and schooling (PLOMIN; DEARY, 2015). In this scenario, such a correlation exists because

some genetic determinants of height also affect schooling (possibly by influencing common biological pathways between these two traits). This would cause parents born with higher genetic potential for being taller to have better socioeconomic position through higher schooling. Therefore, the offspring of these parents (in our case, the cohort members) would also have high genetic growth potential and be born in a more favourable socioeconomic position.

Panel B depicts a scenario of social advantages related to being taller, where height itself may influence how other people perceive and treat an individual. In this scenario, taller individuals are perceived, even if inadvertently, by others in a more favourable way compared to shorter individuals. This may lead to more opportunities, better salaries, and other factors that may contribute to better socioeconomic position (BLAKER et al., 2013; GAWLEY; PERKS; CURTIS, 2009; JUDGE; CABLE, 2004) As in panel A, this would also result in genetic determinants of height in the parents affecting offspring's socioeconomic position at birth, thus rendering the latter and offspring's genetic determinants of height associated.

Panel C depicts a scenario of cross-trait assortative mating – i.e. when individuals with high values for one trait are more likely to select individuals with high values of another trait. There is evidence for cross-trait assortative mating involving height and intelligence, where highly educated women tend to select taller men (KELLER et al., 2013). This is indicated in the figure by the dashed ellipse, with the empty arrow indicates above-average values of the given variable. In this case, the cohort member will have high genetic growth potential (inherited from the father) and favourable socioeconomic position at birth (because the mother is highly educated), thus rendering these two variables associated. A more extensive discussion of associations driven by assortative mating is available elsewhere (HARTWIG; DAVIES; SMITH, 2018).

An important implication of our results relates to the application and interpretation of the WHO growth curves to population-based samples. Our results indicate that the assumption of constant genetic growth potential across the more privileged and more vulnerable subset of the population may not hold. A possible consequence of this is that social inequalities in relation to growth (e.g., the strong association between stunting and socioeconomic position at birth) may be, to some extent, overestimated if the genetic growth potential

among the more vulnerable is smaller compared to the more privileged (DE ONIS; BRANCA, 2016; VICTORA et al., 2022). However, our results should not be used to discredit the WHO growth curves altogether for several reasons. First, this is (to be best of the authors' knowledge) the first study demonstrating an association between genetic growth potential and socioeconomic position at birth. Therefore, more studies are required to assess if this result replicates in samples from similar and different populations. Second, the genetic score we used is only a proxy of genetic growth potential that captures a fraction of height heritability. Therefore, this is no guarantee that similar results would be obtained had a measure that captures the entire genetic growth component been available. Indeed, even if we had been able to measure the entire genetic component of height, it is unlikely that all height differences between socioeconomic groups is due to genetics given the strong non-genetic determinants of height that are strongly socially patterned. Third, any standard for population-level application can only be an approximation that would not perfectly apply to all subsets of the population. This is true, for example, for routinely used cut-offs (e.g., to define low birthweight, insufficient physical activity, elevated blood pressure or glucose, etc.). This is also the case of the WHO growth charts, which have been demonstrated to be important and useful tools even though they may not apply equally well to all subsets of the population.

In addition to the limitations listed above, another important limitation of our study is that we constructed the genetic score based on findings in population with high European ancestry (YENGO et al., 2018). However, we showed that the score was applicable to our admixed sample by extensively investigating whether the association of the score with height and length was modified by genomic ancestry. Moreover, due to attrition, the analytical sample corresponded to about 60% of the cohort at baseline, and there was some indication that losses did not occur at random. We addressed this issue by statistical adjustment for selection bias using measured baseline variables. The adjustment had virtually no impact on the results; indeed, the coefficients of the association between socioeconomic position at birth and the genetic score were slightly larger. This suggests that our results are unlikely to be mainly driven by selection bias.

In conclusion, our results suggest that genetic growth potential may differ between socioeconomic subgroups of the population. As mentioned above, these

findings require replication should be interpreted appropriately, as they do not imply that standard growth curves are not useful and definitely do not suggest that differences in length or height observed between socioeconomic subgroups are solely due to genetics. The main contribution of our study is to shed light on the (often implicit) assumption of constant genetic growth potential when applying growth curves to population-based samples or assessing social inequalities in length or height. Discrediting standard growth curves based on our study alone would definitely be premature, and further research is needed to better understand if and by how much the constant genetic growth potential assumption is violated in different populations.

Acknowledgements

This article is based on data from the study "Pelotas Birth Cohort, 1982" conducted by Postgraduate Program in Epidemiology at Universidade Federal de Pelotas with the collaboration of the Brazilian Public Health Association (ABRASCO). From 2004 to 2013, the Wellcome Trust supported the 1982 birth cohort study. The International Development Research Center, World Health Organization, Overseas Development Administration, European Union, National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX), the Brazilian National Research Council (CNPq), and the Brazilian Ministry of Health supported previous phases of the study.

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

References

ADDO, O. Yaw et al. Maternal height and child growth patterns. **The Journal of pediatrics**, [S. l.], v. 163, n. 2, p. 549–554, 2013. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.02.002.

ARRUDA, Natália Martins; MAIA, Alexandre Gori; ALVES, Luciana Correia. Inequality in access to health services between urban and rural areas in Brazil: A disaggregation of factors from 1998 to 2008. **Cadernos de Saude Publica**, [S. l.], v. 34, n. 6, p. 1–14, 2018. DOI: 10.1590/0102-311X00213816.

AUSTIN, Peter C.; STUART, Elizabeth A. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. **Statistics in Medicine**, [S. l.], v. 34, n. 28, p. 3661–3679, 2015. DOI: 10.1002/sim.6607.

AUTON, Adam et al. A global reference for human genetic variation. **Nature**, [S. l.], v. 526, n. 7571, p. 68–74, 2015. DOI: 10.1038/nature15393.

BARROS, A. J. D.; VICTORA, C. G.; HORTA, B. L.; GONÇALVES, H. D.; LIMA, R. C.; LYNCH, J. Effects of socioeconomic change from birth to early adulthood on height and overweight. **International Journal of Epidemiology**, [S. l.], v. 35, n. 5, p. 1233–1238, 2006. DOI: 10.1093/ije/dyl160.

BARROS, Aluísio J. D. et al. O Mestrado do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da UFPel baseado em consórcio de pesquisa: uma experiência inovadora. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [S. l.], v. 11, n. suppl 1, p. 133–144, 2008. a. DOI: 10.1590/s1415-790x2008000500014.

BARROS, Fernando C.; VICTORA, Cesar G.; HORTA, Bernardo L.; GIGANTE, Denise P. Methodology of the pelotas birth cohort study from 1982 to 2004–5, Southern Brazil. **Revista de Saude Publica**, [S. l.], v. 42, n. SUPPL.2, p. 7–15, 2008. b. DOI: 10.1590/s0034-89102008000900003.

BATTY, G. David; SHIPLEY, Martin J.; GUNNELL, David; HUXLEY, Rachel; KIVIMAKI, Mika; WOODWARD, Mark; LEE, Crystal Man Ying; SMITH, George Davey. Height, wealth, and health: an overview with new data from three longitudinal studies. **Economics and human biology**, Netherlands, v. 7, n. 2, p. 137–152, 2009. DOI: 10.1016/j.ehb.2009.06.004.

BEARD, Albertine S.; BLASER, Martin J. The ecology of height: the effect of microbial transmission on human height. **Perspectives in biology and medicine**, United States, v. 45, n. 4, p. 475–498, 2002. DOI: 10.1353/pbm.2002.0064.

BENTLEY, Amy R. et al. Multi-ancestry genome-wide gene–smoking interaction study of 387,272 individuals identifies new loci associated with serum lipids. **Nature Genetics**, [S. l.], v. 51, n. 4, p. 636–648, 2019. DOI: 10.1038/s41588-019-0378-y. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30926973/>. Acesso em: 9 jun. 2021.

BHARATI, P. Economic condition and demography among the Mahishyas of Chakpota Village, Howrah District, West Bengal. **Journal of biosocial**

science, England, v. 13, n. 3, p. 345–356, 1981. DOI: 10.1017/s0021932000013547.

BHARATI, P. Variation in adult body dimensions in relation to economic condition among the Mahishyas of Howrah district, West Bengal, India. **Annals of human biology**, England, v. 16, n. 6, p. 529–541, 1989. DOI: 10.1080/03014468900000662.

BLACK, Robert E. et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. **The Lancet**, [S. l.], v. 382, n. 9890, p. 427–451, 2013. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60937-X.

BLACK, Robert E. et al. Health and development from preconception to 20 years of age and human capital. **The Lancet**, [S. l.], v. 399, n. 10336, p. 1730–1740, 2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02533-2. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02533-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02533-2).

BLAKER, Nancy M.; ROMPA, Irene; DESSING, Inge H.; VRIEND, Anne F.; HERSCHBERG, Channah; VAN VUGT, Mark. The height leadership advantage in men and women: Testing evolutionary psychology predictions about the perceptions of tall leaders. **Group Processes and Intergroup Relations**, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 17–27, 2013. DOI: 10.1177/1368430212437211.

BOAS, Franz. CHANGES IN THE BODILY FORM OF DESCENDANTS OF IMMIGRANTS. [S. l.], p. 76–78, 1912.

BOGIN, Barry. Secular changes in childhood, adolescent and adult stature. **Nestle Nutrition Institute workshop series**, Switzerland, v. 71, p. 115–126, 2013. DOI: 10.1159/000342581.

CARDOSO, Fernando Henrique. Capitalismo e escravidão no Brasil meridional. O negro na sociedade escravocrata do Rio Grande do Sul. **Coleção Estudos Brasileiros**, [S. l.], v. 19, p. 303, 2003.

CASTRO, Jorge Abrahão De. Evolução e desigualdade na educação brasileira. **Educação & Sociedade**, [S. l.], v. 30, n. 108, p. 673–697, 2009. DOI: 10.1590/s0101-73302009000300003.

CHEN, S. T. Comparative growth of Malay, Chinese and Indian school children in Malaysia. **The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health**, Thailand, v. 7, n. 3, p. 443–451, 1976.

CHOR, Dóra; LIMA, Claudia Risso de Araujo. Aspectos epidemiológicos das desigualdades raciais em saúde no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [S. l.], v. 21, n. 5, p. 1586–1594, 2005. DOI: 10.1590/s0102-311x2005000500033.

COLE, T. J. The secular trend in human physical growth: A biological view. **Economics and Human Biology**, [S. l.], v. 1, n. 2, p. 161–168, 2003. DOI: 10.1016/S1570-677X(02)00033-3.

DE LAS FUENTES, Lisa et al. Gene-educational attainment interactions in a multi-ancestry genome-wide meta-analysis identify novel blood pressure loci. **Molecular Psychiatry**, [S. l.], 2020. DOI: 10.1038/s41380-020-0719-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32372009/>. Acesso em: 9 jun.

2021.

DE ONIS, Mercedes. Assessment of differences in linear growth among populations in the WHO Multicentre Growth Reference Study. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, [S. l.], v. 95, n. SUPPL. 450, p. 56–65, 2006. a. DOI: 10.1080/08035250500323756.

DE ONIS, Mercedes. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, [S. l.], v. 95, n. SUPPL. 450, p. 76–85, 2006. b. DOI: 10.1080/08035320500495548.

DE ONIS, Mercedes; BRANCA, Francesco. Childhood stunting: A global perspective. **Maternal and Child Nutrition**, [S. l.], v. 12, p. 12–26, 2016. DOI: 10.1111/mcn.12231.

DEATON, Angus. Height, health, and development. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 104, n. 33, p. 13232–13237, 2007. DOI: 10.1073/pnas.0611500104.

DEATON, Angus; ARORA, Raksha. Life at the top: the benefits of height. **Economics and human biology**, [S. l.], v. 7, n. 2, p. 133–136, 2009. DOI: 10.1016/j.ehb.2009.06.001.

DELANEAU, Olivier; MARCHINI, Jonathan; ZAGURY, Jean François. A linear complexity phasing method for thousands of genomes. **Nature Methods**, [S. l.], v. 9, n. 2, p. 179–181, 2012. DOI: 10.1038/nmeth.1785.

DESYIBELEW, Hanna Demelash; DADI, Abel Fekadu. Burden and determinants of malnutrition among pregnant women in Africa: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 14, n. 9, p. 1–19, 2019. DOI: 10.1371/journal.pone.0221712.

ENGLUND-ÖGGE, Linda; BRANTSÆTER, Anne Lise; JUODAKIS, Julius; HAUGEN, Margareta; MELTZER, Helle Margrete; JACOBSSON, Bo; SENGPIEL, Verena. Associations between maternal dietary patterns and infant birth weight, small and large for gestational age in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. **European Journal of Clinical Nutrition**, [S. l.], v. 73, n. 9, p. 1270–1282, 2019. DOI: 10.1038/s41430-018-0356-y. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41430-018-0356-y>.

FERNANDA LIMA-COSTA, M. et al. Genomic ancestry and ethnoracial self-classification based on 5,871 community-dwelling Brazilians (The Epigen Initiative). **Scientific Reports**, [S. l.], v. 5, 2015. DOI: 10.1038/srep09812.

FRONGILLO, E. A. Jr; HANSON, K. M. Determinants of variability among nations in child growth. **Annals of human biology**, England, v. 22, n. 5, p. 395–411, 1995. DOI: 10.1080/03014469500004082.

GALOBARDES, Bruna; MCCORMACK, Valerie A.; MCCARRON, Peter; HOWE, Laura D.; LYNCH, John; LAWLOR, Debbie A.; SMITH, George Davey. Social inequalities in height: persisting differences today depend upon height of the parents. **PloS one**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. e29118, 2012. DOI:

10.1371/journal.pone.0029118.

GAWLEY, Tim; PERKS, Thomas; CURTIS, James. Height, gender, and authority status at work: Analyses for a national sample of canadian workers. **Sex Roles**, [S. l.], v. 60, n. 3–4, p. 208–222, 2009. DOI: 10.1007/s11199-008-9520-5.

GERMAN, Alina; MESCH, Gustavo; HOCHBERG, Ze'ev. People Are Taller in Countries With Better Environmental Conditions. **Frontiers in endocrinology**, [S. l.], v. 11, p. 106, 2020. DOI: 10.3389/fendo.2020.00106.

GERNAND, Alison D.; SCHULZE, Kerry J.; STEWART, Christine P.; WEST, Keith P.; CHRISTIAN, Parul. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: Health effects and prevention. **Nature Reviews Endocrinology**, [S. l.], v. 12, n. 5, p. 274–289, 2016. DOI: 10.1038/nrendo.2016.37. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.37>.

GHOSH, Jyoti Ratan; BANDYOPADHYAY, Arup Ratan. Income, birth order, siblings, and anthropometry. **Human biology**, United States, v. 78, n. 6, p. 733–741, 2006. DOI: 10.1353/hub.2007.0012.

GRASGRUBER, P.; CACEK, J.; KALINA, T.; SEBERA, M. The role of nutrition and genetics as key determinants of the positive height trend. **Economics and human biology**, Netherlands, v. 15, p. 81–100, 2014. DOI: 10.1016/j.ehb.2014.07.002.

GRASGRUBER, P.; HRAZDÍRA, E. Nutritional and socio-economic predictors of adult height in 152 world populations. **Economics and Human Biology**, [S. l.], v. 37, 2020. DOI: 10.1016/j.ehb.2020.100848.

GRASGRUBER, P.; SEBERA, M.; HRAZDÍRA, E.; CACEK, J.; KALINA, T. Major correlates of male height: A study of 105 countries. **Economics and human biology**, Netherlands, v. 21, p. 172–195, 2016. DOI: 10.1016/j.ehb.2016.01.005.

HARTWIG, Fernando Pires; DAVIES, Neil Martin; SMITH, George Davey. Bias in Mendelian randomization due to assortative mating. **Genetic Epidemiology**, [S. l.], v. 42, n. 7, p. 608–620, 2018. DOI: 10.1002/gepi.22138.

HERNÁN, Miguel A.; ROBINS, James M. Causal Inference: What If (2019). [S. l.], p. 1–45, 2019.

HORTA, Bernardo L.; HARTWIG, Fernando P.; VICTORA, Cesar G. Breastfeeding and intelligence in adulthood: due to genetic confounding? **The Lancet Global Health**, [S. l.], v. 6, n. 12, p. e1276–e1277, 2018. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30371-1. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30371-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30371-1).

HORTA, Bernardo L.; LORET DE MOLA, Christian; VICTORA, Cesar G. Breastfeeding and intelligence: A systematic review and meta-analysis. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, [S. l.], v. 104, p. 14–19, 2015. DOI: 10.1111/apa.13139.

HORTA, Bernardo Lessa; GIGANTE, Denise P.; GONÇALVES, Helen; DOS

SANTOS MOTTA, Janaina Vieira; LORET DE MOLA, Christian; OLIVEIRA, Isabel O.; BARROS, Fernando C.; VICTORA, Cesar G. Cohort Profile Update: The 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. **International Journal of Epidemiology**, [S. l.], v. 44, n. 2, p. 441- 441e, 2015. DOI: 10.1093/ije/dyv017.

HOWIE, Bryan N.; DONNELLY, Peter; MARCHINI, Jonathan. A flexible and accurate genotype imputation method for the next generation of genome-wide association studies. **PLoS Genetics**, [S. l.], v. 5, n. 6, 2009. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000529.

JAROSZ, Ewa; GUGUSHVILI, Alexi. Parental education, health literacy and children's adult body height. **Journal of biosocial science**, England, v. 52, n. 5, p. 696–718, 2020. DOI: 10.1017/S0021932019000737.

JELENKOVIC, Aline et al. Genetic and environmental influences on adult human height across birth cohorts from 1886 to 1994. **eLife**, [S. l.], v. 5, n. DECEMBER2016, p. 14, 2016. DOI: 10.7554/eLife.20320.

JELENKOVIC, Aline; ORTEGA-ALONSO, Alfredo; ROSE, Richard J.; KAPRIO, Jaakko; REBATO, Esther; SILVENTOINEN, Karri. Genetic and environmental influences on growth from late childhood to adulthood: A longitudinal study of two Finnish twin cohorts. **American Journal of Human Biology**, [S. l.], v. 23, n. 6, p. 764–773, 2011. DOI: 10.1002/ajhb.21208.

JUDGE, Timothy A.; CABLE, Daniel M. The effect of physical height on workplace success and income: Preliminary test of a theoretical model. **Journal of Applied Psychology**, [S. l.], v. 89, n. 3, p. 428–441, 2004. DOI: 10.1037/0021-9010.89.3.428.

KARRA, Mahesh; SUBRAMANIAN, S. V; FINK, Günther. Height in healthy children in low- and middle-income countries: an assessment. **The American journal of clinical nutrition**, United States, v. 105, n. 1, p. 121–126, 2017. DOI: 10.3945/ajcn.116.136705.

KELLER, Matthew C.; GARVER-APGAR, Christine E.; WRIGHT, Margaret J.; MARTIN, Nicholas G.; CORLEY, Robin P.; STALLINGS, Michael C.; HEWITT, John K.; ZIETSCH, Brendan P. The Genetic Correlation between Height and IQ: Shared Genes or Assortative Mating? **PLoS Genetics**, [S. l.], v. 9, n. 4, 2013. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003451.

KENNEDY, Elissa et al. Gender inequalities in health and wellbeing across the first two decades of life: an analysis of 40 low-income and middle-income countries in the Asia-Pacific region. **The Lancet Global Health**, [S. l.], v. 8, n. 12, p. e1473–e1488, 2020. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30354-5. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30354-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30354-5).

LI, Leah; MANOR, Orly; POWER, Chris. Early environment and child-to-adult growth trajectories in the 1958 British birth cohort. **The American journal of clinical nutrition**, United States, v. 80, n. 1, p. 185–192, 2004. DOI: 10.1093/ajcn/80.1.185.

LI, Leah; POWER, Chris. Influences on childhood height: comparing two generations in the 1958 British birth cohort. **International journal of**

epidemiology, England, v. 33, n. 6, p. 1320–1328, 2004. DOI: 10.1093/ije/dyh325.

LIMA-COSTA, M. F. et al. Genomic ancestry and ethnoracial self-classification based on 5,871 community-dwelling Brazilians (The Epigen Initiative). **Scientific Reports**, [S. l.], v. 5, 2015. DOI: 10.1038/srep09812.

MAGNUSSON, Patrik K. E.; RASMUSSEN, Finn; GYLLENSTEN, Ulf B. Height at age 18 years is a strong predictor of attained education later in life: cohort study of over 950,000 Swedish men. **International journal of epidemiology**, England, v. 35, n. 3, p. 658–663, 2006. DOI: 10.1093/ije/dyl011.

MANFREDINI, Matteo; BRESCHI, Marco; FORNASIN, Alessio; SEGHERI, Chiara. Height, socioeconomic status and marriage in Italy around 1900. **Economics and human biology**, Netherlands, v. 11, n. 4, p. 465–473, 2013. DOI: 10.1016/j.ehb.2012.06.004.

MATIJASEVICH, Alicia; VICTORA, Cesar G.; SILVEIRA, Mariangela F.; WEHRMEISTER, Fernando C.; HORTA, Bernardo L.; BARROS, Fernando C. Maternal reproductive history: Trends and inequalities in four population-based birth cohorts in Pelotas, Brazil, 1982-2015. **International Journal of Epidemiology**, [S. l.], v. 48, p. 116–125, 2019. DOI: 10.1093/ije/dyy169.

MJÖNES, S. Growth in Turkish children in Stockholm. **Annals of human biology**, England, v. 14, n. 4, p. 337–347, 1987. DOI: 10.1080/03014468700009121.

MUMM, Rebekka; CZERNITZKI, Anna-Franziska; BENTS, Dominik; MUSALEK, Martin. Socioeconomic situation and growth in infants and juveniles. **Anthropologischer Anzeiger; Bericht über die biologisch-anthropologische Literatur**, Germany, v. 74, n. 2, p. 101–107, 2017. DOI: 10.1127/anthranz/2017/0706.

MYBURGH, J.; STAUB, K.; RÜHLI, F. J.; SMITH, J. R.; STEYN, M. Secular trends in stature of late 20th century white South Africans and two European populations. **Homo : internationale Zeitschrift für die vergleichende Forschung am Menschen**, Germany, v. 68, n. 6, p. 433–439, 2017. DOI: 10.1016/j.jchb.2017.10.001.

MYRSKYLÄ, Mikko; SILVENTOINEN, Karri; JELENKOVIC, Aline; TYNELIUS, Per; RASMUSSEN, Finn. The association between height and birth order: evidence from 652,518 Swedish men. **Journal of epidemiology and community health**, England, v. 67, n. 7, p. 571–577, 2013. DOI: 10.1136/jech-2012-202296.

PAPAGEORGHIU, Aris T. et al. The INTERGROWTH-21 st fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [S. l.], v. 218, n. 2, p. S630–S640, 2018. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.01.011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.01.011>.

PEARSON, Karl; LEE, Alice. On the Laws of Inheritance in Man: I. Inheritance of Physical Characters. **Biometrika**, [S. l.], v. 2, n. 4, p. 357, 1903. DOI:

10.2307/2331507.

PERERA, Priyantha J.; RANATHUNGA, Nayomi; FERNANDO, Meranthi P.; WARNAKULASURIYA, Tania D.; WICKREMASINGHE, Rajitha A. Growth parameters at birth of babies born in Gampaha district, Sri Lanka and factors influencing them. **WHO South-East Asia journal of public health**, India, v. 2, n. 1, p. 57–62, 2013. DOI: 10.4103/2224-3151.115845.

PERKINS, Jessica M.; SUBRAMANIAN, S. V.; DAVEY SMITH, George; ÖZALTIN, Emre. Adult height, nutrition, and population health. **Nutrition reviews**, [S. l.], v. 74, n. 3, p. 149–165, 2016. DOI: 10.1093/nutrit/nuv105.

PLOMIN, R.; DEARY, I. J. Genetics and intelligence differences: Five special findings. **Molecular Psychiatry**, [S. l.], v. 20, n. 1, p. 98–108, 2015. DOI: 10.1038/mp.2014.105.

POLETTI, O. H.; BARRIOS, L. [Prevalence of low height and related risk factors in school children from Corrientes (Argentina)]. **Anales espanoles de pediatria**, Spain, v. 55, n. 4, p. 300–304, 2001. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1695-4033\(01\)77689-8](https://doi.org/10.1016/S1695-4033(01)77689-8).

PRICE, Alkes L.; PATTERSON, Nick J.; PLENGE, Robert M.; WEINBLATT, Michael E.; SHADICK, Nancy A.; REICH, David. Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. **Nature Genetics**, [S. l.], v. 38, n. 8, p. 904–909, 2006. DOI: 10.1038/ng1847.

QUILLIAN, Lincoln. Segregation and Poverty Concentration: The Role of Three Segregations. **American Sociological Review**, [S. l.], v. 77, n. 3, p. 354–379, 2012. DOI: 10.1177/0003122412447793.

REBATO, E.; ROSIQUE, J.; VINAGRE, A.; SALCES, I.; SAN MARTÍN, L.; SUSANNE, C. Nutritional status by socioeconomic level in an urban sample from Bilbao (Basque Country). **American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council**, United States, v. 13, n. 5, p. 668–678, 2001. DOI: 10.1002/ajhb.1105.

SILVA, Inácio Crochemore Mohnsam Da; RESTREPO-MENDEZ, Maria Clara; COSTA, Janaína Calu; EWERLING, Fernanda; HELLWIG, Franciele; FERREIRA, Leonardo Zanini; RUAS, Luis Paulo Vidaletti; JOSEPH, Gary; BARROS, Aluísio J. D. Mensuração de desigualdades sociais em saúde: conceitos e abordagens metodológicas no contexto brasileiro. **Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, [S. l.], v. 27, n. 1, p. e000100017, 2018. DOI: 10.5123/S1679-49742018000100017.

SILVENTOINEN, K. et al. The CODATwins Project: The Current Status and Recent Findings of COLlaborative Project of Development of Anthropometrical Measures in Twins. **Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies**, [S. l.], v. 22, n. 6, p. 800–808, 2019. DOI: 10.1017/thg.2019.35.

SILVENTOINEN, Karri et al. Heritability of Adult Body Height: A Comparative Study of Twin Cohorts in Eight Countries. **Twin Research**, [S. l.], v. 6, n. 5, p. 399–408, 2003. DOI: 10.1375/136905203770326402.

SMITH, George D.; EBRAHIM, Shah. “Mendelian randomization”: Can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? **International Journal of Epidemiology**, [S. l.], v. 32, n. 1, p. 1–22, 2003. DOI: 10.1093/ije/dyg070.

SMITH, George Davey; HEMANI, Gibran. Mendelian randomization: Genetic anchors for causal inference in epidemiological studies. **Human Molecular Genetics**, [S. l.], v. 23, n. R1, p. 89–98, 2014. DOI: 10.1093/hmg/ddu328.

TYRRELL, Jessica et al. Height, body mass index, and socioeconomic status: mendelian randomisation study in UK Biobank. **BMJ (Clinical research ed.)**, [S. l.], v. 352, p. i582, 2016. DOI: 10.1136/bmj.i582.

UFFELMANN, Emil; HUANG, Qin Qin; MUNUNG, Nchangwi Syntia; DE VRIES, Jantina; OKADA, Yukinori; MARTIN, Alicia R.; MARTIN, Hilary C.; LAPPALAINEN, Tuuli; POSTHUMA, Danielle. Genome-wide association studies. **Nature Reviews Methods Primers**, [S. l.], v. 1, n. 1, 2021. DOI: 10.1038/s43586-021-00056-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>.

UNITED NATIONS. **WORLD SOCIAL REPORT 2020 - Inequality in a Rapidly Changing World**. [s.l.: s.n.].

VÁZQUEZ-VÁZQUEZ, Adriana; AZCORRA, Hugo; FALFÁN, Ina; ARGÁEZ, Jorge; KANTUN, Diódora; DICKINSON, Federico. Effects of Maya ancestry and environmental variables on knee height and body proportionality in growing individuals in Merida, Yucatan. **American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council**, United States, v. 25, n. 5, p. 586–593, 2013. DOI: 10.1002/ajhb.22417.

VICTORA, Cesar G. et al. Effects of early-life poverty on health and human capital in children and adolescents: analyses of national surveys and birth cohort studies in LMICs. **The Lancet**, [S. l.], v. 399, n. 10336, p. 1741–1752, 2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02716-1. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02716-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02716-1).

VICTORA, Cesar G.; ADAIR, Linda; FALL, Caroline; HALLAL, Pedro C.; MARTORELL, Reynaldo; RICHTER, Linda; SACHDEV, Harshpal Singh. **Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital** The Lancet Elsevier B.V., , 2008. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61692-4. Disponível em: <http://pmc/articles/PMC2258311/>. Acesso em: 9 jun. 2021.

VICTORA, Cesar G.; BARROS, Fernando C. Cohort profile: The 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. **International Journal of Epidemiology**, [S. l.], v. 35, n. 2, p. 237–242, 2006. DOI: 10.1093/ije/dyi290.

VICTORA, Cesar G.; HORTA, Bernardo Lessa; DE MOLA, Christian Loret; QUEVEDO, Luciana; PINHEIRO, Ricardo Tavares; GIGANTE, Denise P.; GONÇALVES, Helen; BARROS, Fernando C. Association between breastfeeding and intelligence, educational attainment, and income at 30 years of age: A prospective birth cohort study from Brazil. **The Lancet Global Health**,

[S. l.], v. 3, n. 4, p. e199–e205, 2015. DOI: 10.1016/S2214-109X(15)70002-1. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(15\)70002-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(15)70002-1).

VICTORA, Cesar Gomes; HORTA, Bernardo Lessa; RAMOS, Everton de Oliveira; CARNIELETTO, Gladis Elaine. Tendência secular ao crescimento em recrutas gaúchos, 1940-1969. **Ciência e cultura**, [S. l.], v. 41, n. 9, p. 915–916, 1989.

VISSCHER, Peter M.; MCEVOY, Brian; YANG, Jian. From Galton to GWAS: Quantitative genetics of human height. **Genetics Research**, [S. l.], v. 92, n. 5–6, p. 371–379, 2010. DOI: 10.1017/S0016672310000571.

WAINSCHEIN, Pierrick; JAIN, Deepti; ZHENG, Zhili; ANTHROPOMETRY, Topmed; GROUP, Working. Recovery of trait heritability from whole genome sequence data Visscher 2019.pdf. [S. l.], p. 1–23, 2021.

WILLIAMS, David R.; MOHAMMED, Selina A.; LEAVELL, Jacinta; COLLINS, Chiquita. Race, socioeconomic status, and health: Complexities, ongoing challenges, and research opportunities. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [S. l.], v. 1186, p. 69–101, 2010. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05339.x.

WOOD, Andrew R. et al. Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. **Nature Genetics**, [S. l.], v. 46, n. 11, p. 1173–1186, 2014. DOI: 10.1038/ng.3097.

WU, Guoyao; BAZER, Fuller W.; CUDD, Timothy A.; SPENCER, Cynthia J. Meininger and Thomas E. Maternal Nutrition and Fetal Development. [S. l.], n. 13, p. 2169–2172, 2004.

WYSHAK, Grace. Height, socioeconomic and subjective well-being factors among U.S. women, ages 49-79. **PloS one**, [S. l.], v. 9, n. 6, p. e96061, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0096061.

YANG, Jian et al. Genetic variance estimation with imputed variants finds negligible missing heritability for human height and body mass index. **Nature Genetics**, [S. l.], v. 47, n. 10, p. 1114–1120, 2015. DOI: 10.1038/ng.3390.

YENGO, Loic et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700 000 individuals of European ancestry. **Human Molecular Genetics**, [S. l.], v. 27, n. 20, p. 3641–3649, 2018. DOI: 10.1093/hmg/ddy271.

TABLES

Table 1. Characteristics of the analytical sample (N=3540)^A from the 1982 Pelotas Birth Cohort.

Variable	Value
Maternal schooling at birth (years)	
0 – 4 (%)	32.5
5 – 8 (%)	43.5
9 – 11 (%)	11.2
≥ 12 (%)	12.8
Maternal smoking during pregnancy	
No (%)	64.3
Yes (%)	35.7
Maternal age (years)	
Mean (standard deviation)	26 (6.1)
Maternal height (cm)	
Mean (SD)	156.4 (6.1)
Sex	
Male (%)	50.1
Female (%)	49.9
Birthweight	
≥2500 grams (%)	93.5
<2500 grams (%)	6.6
Length for age (Z-score)^B	
Mean (SD)	-0.7 (1.2)
Adult height (cm)^C	
Mean (SD)	167.5 (9.2)
Genomic ancestry (%)	
European – median (IQR)	85.4 (17.3)
African – median (IQR)	6.5 (11.4)
Native American – median (IQR)	6.4 (5.9)

SD: standard deviation. IQR: interquartile range.

^AThe analytical sample was defined as the subset of the cohort with non-missing values for both the height genetic score and early-life socioeconomic position (the variables required for the main analysis of the study).

^BThis variable had 710 missing values within the analytical sample.

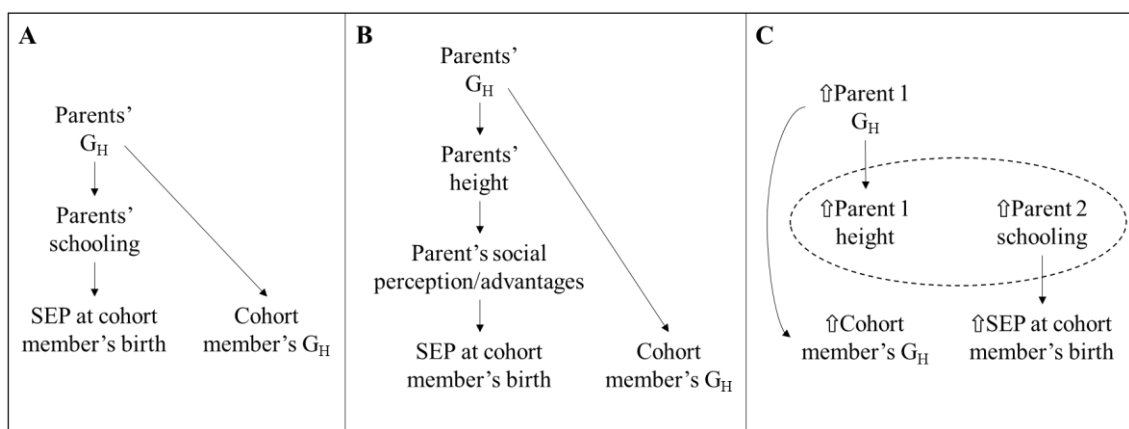
^CThis variable had 286 missing values within the analytical sample.

Table 2. Linear regression coefficients of the association of socioeconomic position (SEP) at birth (tertiles), length, height, and genetic score, adjusting for genomic ancestry. These results are expressed in standard deviation units.

SEP at birth	Length (N=3433)	Height (N=2977)	Genetic score (N=3540)
	p<0.001	p<0.001	p<0.001
Tertile 1 (poorest)	0 (Reference)	0 (Reference)	0 (Reference)
Tertile 2	0.56 (0.46; 0.65)	0.37 (0.28; 0.46)	0.09 (0.003; 0.17)
Tertile 3 (wealthiest)	1.10 (0.99; 1.20)	0.68 (0.59; 0.78)	0.18 (0.09; 0.27)

FIGURE

Figure 1. Possible mechanisms of the association between genetic determinants of adult height (G_H) and socioeconomic position (SEP) at birth. A: genetic correlation between height and schooling; B: social advantages related to being taller; C: cross-trait assortative mating, where the dashed ellipse indicates a mother-father pair where a tall individual tends to choose a highly educated individual, and the empty arrow indicates above-average values.



SUPPLEMENTARY TABLES

Supplementary Table 1. Comparison of the whole cohort (N=5914) with the analytical sample (N=3540) with regards to baseline variables.

Variable	% included in the analytical sample	P-value
Sex		0.016
Male	58.4	
Female	61.5	
Birthweight (grams)		<0.001
≥2500	61.6	
<2500	43.5	
SEP at birth (quintiles)		<0.001
1 (poorest)	54.02	
2	61.4	
3	65.7	
4	62.9	
5 (wealthiest)	55.6	
Maternal smoking during pregnancy		0.856
No	59.8	
Yes	60.1	
Maternal schooling at birth (years)^A		<0.001
0 – 4	58.6	
5 – 8	62.7	
9 – 11	60.4	
≥ 12	54.2	
Maternal height (cm)^B		0.438
≤152	60.7	
152.1 – 156	60	
156.1 – 160	61.1	
>160	58.3	

Maternal age (years)		0.047
<20	57.9	
20 – 29	59.5	
≥30	62.4	

SEP: socioeconomic position.

^AThis variable had 3 missing values within the analytical sample.

^BThis variable had 55 non-missing values within the analytical sample.

Supplementary Table 2. Linear regression coefficients of the association between the genetic height score and length stratified by European ancestry. These coefficients can be interpreted analogously to Pearson correlation coefficients (see text for details).

European ancestry	n	Coefficient	IC95%	p
≥5%	3251	0.324	0.324; 0.363	<0.001
≥10%	3248	0.323	0.284; 0.363	<0.001
≥15%	3231	0.325	0.285; 0.364	<0.001
≥20%	3205	0.325	0.285; 0.364	<0.001
≥25%	3172	0.325	0.285; 0.365	<0.001
≥30%	3131	0.330	0.291; 0.370	<0.001
≥35%	3068	0.329	0.289; 0.369	<0.001
≥40%	2996	0.326	0.286; 0.366	<0.001
≥45%	2928	0.329	0.289; 0.370	<0.001
≥50%	2865	0.333	0.292; 0.374	<0.001
≥55%	2815	0.331	0.290; 0.373	<0.001
≥60%	2746	0.333	0.291; 0.374	<0.001
≥65%	2659	0.331	0.289; 0.373	<0.001
≥70%	2554	0.333	0.291; 0.376	<0.001
≥75%	2401	0.335	0.290; 0.380	<0.001
≥80%	2144	0.343	0.295; 0.390	<0.001
≥85%	1676	0.332	0.279; 0.385	<0.001
≥90%	979	0.306	0.236; 0.376	<0.001
≥95%	276	0.333	0.199; 0.467	<0.001

Supplementary Table 3. Linear regression coefficients of the association between the genetic height score and height stratified by European ancestry. These coefficients can be interpreted analogously to Pearson correlation coefficients (see text for details).

European ancestry	n	Coefficient	95% CI	p
≥5%	2828	0.438	0.405; 0.470	<0.001
≥10%	2826	0.438	0.405; 0.471	<0.001
≥15%	2812	0.439	0.406; 0.471	<0.001
≥20%	2790	0.439	0.406; 0.472	<0.001
≥25%	2761	0.439	0.405; 0.471	<0.001
≥30%	2725	0.441	0.408; 0.474	<0.001
≥35%	2669	0.438	0.405; 0.471	<0.001
≥40%	2603	0.438	0.404; 0.471	<0.001
≥45%	2545	0.438	0.404; 0.471	<0.001
≥50%	2485	0.438	0.404; 0.472	<0.001
≥55%	2435	0.441	0.407; 0.475	<0.001
≥60%	2372	0.442	0.408; 0.476	<0.001
≥65%	2302	0.441	0.406; 0.475	<0.001
≥70%	2206	0.442	0.407; 0.477	<0.001
≥75%	2064	0.444	0.417; 0.494	<0.001
≥80%	1846	0.455	0.417; 0.494	<0.001
≥85%	1454	0.460	0.417; 0.503	<0.001
≥90%	865	0.447	0.389; 0.504	<0.001
≥95%	235	0.445	0.336; 0.554	<0.001

Supplementary Table 4. Linear regression^A coefficients of (European ancestry)×(height genetic score). These coefficients can be interpreted as the difference in the regression coefficients between the score and length or height comparing a given subgroup of European ancestry with the subgroup with <40% of European ancestry.

European ancestry	Lenght		Height	
	Coefficient	95% CI	Coefficient	95% CI
	Interaction p-value ^B = 0.67		Interaction p-value ^B = 0.15	
<40%	0 (Ref.)		0 (Ref.)	
40 – 69.9%	0.001	-0.195; 0.197	-0.025	-0.186; 0.135
70 – 84.9%	0.062	-0.114; 0.238	-0.036	-0.180; 0.108
≥85%	0.067	-0.101; 0.235	0.048	-0.089; 0.185

^AThe model also included main effect terms for the score and ancestry, but those are not shown here for simplicity.

^BNull hypothesis: the coefficients of the association between the score and length or height are equal in all European ancestry strata.

Supplementary Table 5. Standardized differences obtained before and after adjustment for selection bias through inverse probability weighting.

Variables	Standardized difference (%)	
	Before weighting	After weighting
SEP at birth ^A	-3.2	-0.2
Sex	-6.4	-0.5
Maternal schooling at birth	3.7	-0.2
Maternal height	1.7	-0.3
Maternal smoking during pregnancy (non-smoker)	-1.2	0.1
Maternal smoking during pregnancy (1-14 cigarettes)	1.3	<0.1 ^B
Maternal smoking during pregnancy (≥15 cigarettes)	<0.1 ^B	-0.2
Maternal age	-6.5	<0.1 ^B
Birthweight	-15.7	-1.0
(SEP)×(Sex)	-4.6	-0.4
(SEP) ×(maternal schooling at birth)	4.1	-0.2
(SEP)×(maternal height)	-2.8	-0.3
(SEP)×(maternal smoking during pregnancy: non-smoker)	-2.1	<0.1 ^B
(SEP)×(maternal smoking during	-0.8	-0.1

pregnancy: 1-14 cigarettes)		
(SEP)×(maternal smoking during pregnancy: ≥15 cigarettes)	-2.7	-0.3
(SEP)×(maternal age)	-5.4	-0.1
(SEP)×(birthweight)	-7.6	-0.5
(Sex)×(maternal schooling at birth)	1.3	-0.3
(Sex)×(maternal height)	-6.1	-0.5
(Sex)×(maternal smoking during pregnancy: non-smoker)	-3.8	<0.1 ^B
(Sex)×(maternal smoking during pregnancy: 1-14 cigarettes)	-0.6	-0.2
(Sex)×(maternal smoking during pregnancy: ≥15 cigarettes)	-4.8	-0.5
(Sex)×(maternal age)	-8.5	-0.3
(Sex)×(birthweight)	-14	-0.8
(Maternal schooling at birth)×(maternal height)	4.0	-0.2
(Maternal schooling at birth)×(maternal smoking during pregnancy: non-smoker non-smoker)	-0.5	-0.2

(Maternal schooling at birth)×(maternal smoking during pregnancy: 1 – 14 cigarettes)	4.0	<0.1 ^B
(Maternal schooling at birth)×(maternal smoking during pregnancy: ≥15 cigarettes)	3.2	-0.2
(Maternal schooling at birth)×(maternal age)	1.4	-0.1
(Maternal schooling at birth)×(birthweight)	0.2	-0.3
(Maternal height)×(maternal smoking during pregnancy: non-smoker non-smoker)	-1.0	0.1
(Maternal height)×(maternal smoking during pregnancy: 1-14 cigarettes)	1.3	<0.1 ^B
(Maternal height)×(maternal smoking during pregnancy: ≥15 cigarettes)	<0.1 ^B	-0.2
(Maternal height)×(maternal age)	-6.2	-0.1
(Maternal height)×(birthweight)	-14.4	-0.9

(Maternal smoking during pregnancy: non-smoker)×(maternal smoking during pregnancy: 1-14 cigarettes)	<0.1 ^B	0.2
(Maternal smoking during pregnancy: non-smoker)×(maternal smoking during pregnancy: ≥15 cigarettes)	-1.3	<0.1 ^B
(Maternal smoking during pregnancy: non-smoker)×(maternal age)	-1.1	0.1
(Maternal smoking during pregnancy: non-smoker)×(birthweight)	-3.9	-0.1
(Maternal smoking during pregnancy: 1-14 cigarettes)×(maternal smoking during pregnancy: ≥15 cigarettes)	1.2	-0.1
(Maternal smoking during pregnancy: 1-14 cigarettes)×(maternal age)	-2.2	<0.1 ^B
(Maternal smoking during pregnancy: 1-14 cigarettes)×(birthweight)	-2.9	-0.2
(Maternal smoking during pregnancy: ≥15 cigarettes)	-3.9	-0.2

cigarettes)×(maternal age)		
(Maternal smoking during pregnancy: ≥15 cigarettes)×(birthweight)	-7.3	-0.5
(SEP) ²	0.4	-0.2
(Maternal schooling at birth) ²	6.9	-0.1
(Maternal height) ²	1.8	-0.3
(Maternal age) ²	-6.1	<0.1 ^B
(Birthweight) ²	-12.2	-0.7

SEP: socioeconomic position.

^AIn all analyses in this table, this variable was coded numerically (i.e., the first quintile was coded as 1, the second quintile as 2 etc.).

^BThese figures are shown in absolute value.

COMUNICADO PARA A IMPRENSA

O quão alto você pode ser tem relação com sua renda? Pesquisadores explicam

Quando uma criança consulta com um pediatra, é avaliado se sua altura está dentro do esperado. Esta avaliação é feita utilizando as chamadas curvas de crescimento, que constam na caderneta da criança entregue aos pais após o nascimento do bebê. Estas curvas descrevem o padrão de crescimento que seria esperado em crianças saudáveis.

“O uso das curvas de crescimento para todas as crianças só é adequado se acreditamos que estas curvas são válidas para toda a população” afirmam os autores. “Por exemplo: é sabido que o padrão de crescimento é diferente conforme o sexo da criança. Portanto, existem curvas específicas para meninos e para meninas.”

É sabido que a altura de uma pessoa é influenciada por seus genes. Isso significa que mesmo que duas pessoas recebam as mesmas condições para um bom crescimento, é possível que a altura que cada uma delas atingirá seja diferente. Ou seja, certas pessoas têm maior potencial de crescimento, pois seus genes favorecem que elas sejam mais altas. Já outras pessoas têm menor potencial de crescimento. “É justamente pela diferença de potencial de crescimento que existem curvas de crescimento separadas para meninos e meninas” explicam os autores do estudo.

Uma pesquisa recente, realizada pela biomédica Karisa Roxo Brina como parte do seu trabalho de mestrado pelo Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, avaliou se haveria outros fatores relacionados com diferenças de potencial de crescimento. Mais especificamente, o estudo investigou a relação entre a renda da família durante a infância de um indivíduo e o potencial de crescimento deste indivíduo. Esta pesquisa foi supervisionada pela professor Dr. Fernando Pires Hartwig e do mestre Thiago Melo Santos.

O tema da pesquisa pode parecer um pouco estranho: afinal, por que haveria uma relação entre renda familiar e potencial de crescimento? Os pesquisadores comentam: “Alguns processos sociais poderiam produzir esta relação. Por exemplo: existem evidências de que a altura de uma pessoa influencia como ela é percebida pelos outros. Isto não é algo que as pessoas

realizam de forma consciente, mas que poderia influenciar, por exemplo, decisões em uma entrevista de emprego, conferindo maiores chances para pessoas mais altas. Neste exemplo, a altura estaria relacionada com a renda, resultando em uma relação indireta entre potencial de crescimento (pois pessoas mais altas comumente são aquelas com maior potencial) e renda.”

Neste estudo, a pesquisadora utilizou dados da coorte de 1982 de Pelotas. Este estudo, já tradicional na cidade, acompanhou os nascidos em 1982 em Pelotas em diversas ocasiões, e atualmente está sendo realizado o acompanhamento dos 40 anos. Um dos diferenciais do estudo foi o uso de dados genéticos dos participantes da coorte para obter uma medida de potencial de crescimento. Ou seja, os pesquisadores conseguiram classificar os indivíduos da coorte como tendo maior ou menor potencial de crescimento a partir de informações sobre os genes dos indivíduos.

Os resultados da pesquisa, de fato, indicam que há uma relação entre potencial de crescimento e renda familiar na infância. Ou seja, é possível que processos sociais (como mencionado anteriormente) produzam uma situação em que indivíduos nascidos em famílias mais ricas tenham um potencial de crescimento diferente quando comparados a indivíduos nascidos em famílias mais pobres.

Os pesquisadores explicam que estes resultados podem ser importantes na aplicação das curvas de crescimento. Assim como a diferença de potencial de crescimento entre os sexos faz com que não seja adequado utilizar a mesma curva para meninos e meninas, é possível que o mesmo raciocínio se aplique para outros fatores que também apresentam relação com este potencial. Porém, os autores enfatizam que os resultados são muito iniciais para que qualquer ação prática seja tomada: “Nossos resultados não são suficientes para que as atuais curvas de crescimento sejam consideradas obsoletas ou inadequadas. De fato, as curvas já se mostraram muito úteis. Talvez a grande contribuição do nosso estudo seja convidar a comunidade científica a pensar sobre a possibilidade de que fatores além do sexo biológico influenciem o potencial genético de crescimento, e até que ponto isto poderia afetar coisas mais práticas, como no caso das curvas.”