



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
FACULDADE DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA SOCIAL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



## TESE DE DOUTORADO

---

EFEITO EM LONGO PRAZO DO TIPO DE PARTO NAS COORTES DE  
NASCIMENTOS DE PELOTAS DE 1982 E 1993

**Mayra Pacheco Fernandes**

Pelotas, 2023

**Mayra Pacheco Fernandes**

**EFEITO EM LONGO PRAZO DO TIPO DE PARTO NAS COORTES DE  
NASCIMENTOS DE PELOTAS DE 1982 E 1993**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Epidemiologia.

**Orientador:** Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta

Pelotas, RS  
2023

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas  
Catalogação na Publicação

F364e Fernandes, Mayra Pacheco

Efeito em longo prazo do tipo de parto nas coortes de nascimentos de Pelotas de 1982 e 1993 / Mayra Pacheco Fernandes ; Bernardo Lessa Horta, orientador. — Pelotas, 2023.

171 f.

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

1. Epidemiologia. 2. Cesariana. 3. Inteligência. 4. QI. 5. Risco cardiometabólico. I. Horta, Bernardo Lessa, orient. II. Título.

CDD : 614.4

Elaborada por Elionara Giovana Rech CRB: 10/1693

**Banca Examinadora:**

Profª. Drª. Ana Maria Baptista Menezes (Examinador interno)

Doutora em Epidemiologia

Universidade Federal de Pelotas

Profª. Drª. Helen Denise Gonçalves da Silva (Examinador interno)

Doutora em Antropologia Social

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Antônio Augusto Moura da Silva (Examinador externo)

Doutor em Medicina Preventiva

Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta (Orientador)

Doutor em Epidemiologia

Universidade Federal de Pelotas

*Dedico esta tese à minha amada filha  
Martina. O seu sorriso é minha motivação!*

## RESUMO

FERNANDES, Mayra Pacheco. **Efeito em longo prazo do tipo de parto nas Coortes de Nascimentos de Pelotas de 1982 e 1993.** Tese (Doutorado em Epidemiologia). Programa de Pós-graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas, 2023.

Evidências indicam que a cesariana com indicação médica pode ter efeitos positivos, reduzindo a morbimortalidade materno fetal, mas por outro lado efeitos negativos em curto e longo prazo têm sido relatados. Como efeitos negativos em curto prazo pode-se incluir maior risco de mortalidade materna, prematuridade, problemas respiratórios do recém-nascido e início tardio da amamentação. Em longo prazo, a cesariana estaria associada ao desenvolvimento de doenças relacionadas ao sistema imunológico, como alergias, asma e diabetes tipo 1, como também com o capital humano. No que concerne o capital humano, estudos realizados com crianças e adolescentes têm relatado que a cesariana estaria negativamente associada ao desempenho em testes de inteligência e desempenho escolar. Por outro lado, na revisão da literatura não foram encontrados estudos que avaliaram essa associação em adultos. Com relação aos fatores metabólicos de risco cardiovascular, a cesariana está associada positivamente com obesidade na infância e adolescência. Já em adultos, poucos estudos foram identificados e, em geral, relataram maiores médias de pressão arterial sistólica, índice de massa corporal, triglicerídeos, colesterol total e lipoproteína de baixa densidade (LDL) entre os nascidos de cesariana. Contudo, as evidências não são claras. A presente tese teve como objetivo avaliar a associação da cesariana com o capital humano e os fatores metabólicos de risco cardiovascular nos participantes das Coortes de Nascimentos de 1982 e 1993, Pelotas – RS, Brasil. A tese é composta por três artigos. O primeiro foi um artigo original que avaliou a associação entre a cesariana e o capital humano (renda, escolaridade e QI). Neste, a estratégia de controle negativo foi empregada para avaliar se o ajuste para os fatores de confusão era adequado. O desempenho em testes de inteligência, escolaridade e renda foi avaliado na visita de 30 anos da coorte de 1982. Para a coorte de 1993, escolaridade e renda do indivíduo foram avaliadas na visita de 22 anos, enquanto o QI foi avaliado aos 18 anos. O tabagismo aos 30 e 22 anos, nas coortes de 1982 e 1993, respectivamente, foi utilizado como controle negativo. Observou-se, inicialmente, que a cesariana estava positivamente associada com capital humano na vida adulta, exceto com a renda do indivíduo na coorte de 1993, bem como as variáveis de controle negativo. Após ajuste para os fatores de confusão, desapareceram as associações positivas do tipo de parto tanto com o capital humano, como com as variáveis de controle negativo. Dessa forma, os resultados sugerem que as variáveis incluídas no modelo de regressão para controlar os fatores de confusão resultaram em ajuste adequado, sendo pouco provável que os resultados atuais sejam devido à confusão residual por nível socioeconômico. O segundo artigo original, investigou a associação entre cesariana e índice de massa corporal, circunferência da cintura, pressão arterial sistólica e diastólica, colesterol total, triglicerídeos, glicose, hemoglobina glicada, proteína C reativa, obesidade e obesidade abdominal. Assim como no primeiro artigo, utilizou-se a estratégia de controle negativo. A cesariana foi associada a um pequeno aumento no índice de massa corporal, na circunferência da cintura e nos triglicerídeos, observou-se um aumento de 21% (IC95% 1,08; 1,34) e 12% (IC95%: 1,04; 1,21) no risco de obesidade e de obesidade abdominal, respectivamente, entre

os indivíduos nascidos de cesariana. Na análise de mediação, o índice de massa corporal e a circunferência da cintura capturaram uma parcela da associação entre cesariana e triglicerídeos, no entanto os intervalos de confiança do efeito indireto para IMC incluíram a unidade. Por fim, o último artigo da tese foi uma revisão sistemática que revisou as evidências da associação entre cesariana e desempenho em testes de inteligência na infância, adolescência e idade adulta. Nesta revisão, não foi observada nenhuma associação. Por outro lado, tendo em vista o pequeno número de estudos identificados, mais estudos sobre as consequências a longo prazo da cesariana no desempenho em testes de inteligência são necessários. Estudos futuros devem ajustar suas estimativas para confusão por nível socioeconômico e, possíveis mediadores, como amamentação, não devem ser incluídos nos modelos de regressão. Concluindo, a cesariana não está associada com o capital humano, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, colesterol total, glicose, hemoglobina glicada e proteína C reativa em adultos jovens. No entanto, observou-se, porém, uma associação entre cesariana e um maior índice de massa corporal, circunferência da cintura, triglicerídeos, bem como maior risco de obesidade e de obesidade abdominal.

Palavras-chaves: Cesariana; Tipo de parto; Inteligência; QI; Fatores de Risco Cardiometabólico

## ABSTRACT

FERNANDES, Mayra Pacheco. **Long-term effect of type of delivery in the 1982 and 1993 Pelotas Birth Cohorts.** Thesis (Doctoral Thesis). Postgraduate Program in Epidemiology. Federal University of Pelotas, 2023.

Evidence suggests that caesarean section with medical indication may have positive effects, reducing maternal and fetal morbidity and mortality. On the other hand short- and long-term negative effects have been reported. Short-term negative effects include increased risk of maternal mortality, prematurity, respiratory problems of the newborn and late initiation of breastfeeding. In the long term, caesarean section would be associated with the development of diseases related to the immune system, such as allergies, asthma and type 1 diabetes, as well as with human capital. Regarding human capital, studies conducted with children and adolescents have reported that caesarean section would be negatively associated with performance in intelligence tests and school performance. On the other hand, in the literature review no studies evaluating this association in adults were found. Regarding cardiovascular metabolic risk factors, cesarean section is positively associated with obesity in childhood and adolescence. In adults, few studies were identified and, in general, they reported higher means of systolic blood pressure, body mass index, triglycerides, total cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) among those born by cesarean section. However, the evidence is unclear. The present thesis aimed to evaluate the association of caesarean section with human capital and cardiovascular metabolic risk factors in participants of the 1982 and 1993 Birth Cohorts, Pelotas - RS, Brazil. The thesis is composed of three articles. The first was an original article that assessed the association between caesarean section and human capital (income, education and IQ). The negative control strategy was employed to assess whether the adjustment for confounding factors was adequate. Performance on intelligence tests, schooling and income were assessed at the 30-year visit of the 1982 cohort. For the 1993 cohort, education and income of the individual were assessed at the 22-year visit, while IQ was assessed at age 18. Smoking at age 30 and 22 years in the 1982 and 1993 cohorts, respectively, was used as a negative control. It was initially observed that caesarean section was positively associated with human capital in adulthood, except with individual's income in the 1993 cohort, as well with as the negative control variables. After adjustment for confounding factors, the positive associations of the type of delivery with both human capital and the negative control variables disappeared. Suggesting that the variables included in the regression model to control for confounding factors resulted in an adequate adjustment, and it is unlikely that the current results are due to residual confounding by socioeconomic level. The second original article evaluated the association of caesarean section with body mass index, waist circumference, systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol, triglycerides, glucose, glycated hemoglobin, C-reactive protein, obesity and abdominal obesity. As in the first article, the negative control strategy was used. Caesarean section was associated with a small increase in body mass index, waist circumference and triglycerides, an increase of 21% (95%CI 1.08; 1.34) and 12% (95%CI: 1.04; 1.21) in the risk of obesity and abdominal obesity, respectively, was observed among individuals born by caesarean section. In the mediation analysis, body mass index and waist circumference captured a portion of the association between caesarean section and triglycerides, however the confidence intervals of the indirect effect for BMI included

unity. Finally, the last paper in the thesis was a systematic review that assessed the evidence for the association between caesarean section and performance in intelligence tests in childhood, adolescence and adulthood. In this review, no association was observed. On the other hand, given the small number of studies identified, further studies on the long-term consequences of caesarean section on performance in intelligence tests are needed. Future studies should adjust their estimates for confounding by socioeconomic status and, possible mediators, such as breastfeeding, should not be included in regression models. In conclusion, caesarean section is not associated with human capital, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, total cholesterol, glucose, glycated hemoglobin and C-reactive protein in young adults. However, an association between caesarean section and higher body mass index, waist circumference, triglycerides, as well as higher risk of obesity and abdominal obesity was observed.

Keywords: Caesarean Section; Mode of Delivery; Intelligence; IQ; Cardiometabolic Risk Factors

## SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO .....	11
SEÇÃO I. PROJETO DE PESQUISA .....	12
SEÇÃO II. MODIFICAÇÕES DO PROJETO .....	96
SEÇÃO III. RELATÓRIO SOBRE A PREPARAÇÃO PARA O TRABALHO DE CAMPO .....	99
SEÇÃO IV. ARTIGOS.....	101
ARTIGO 1.....	102
ARTIGO 2.....	123
ARTIGO 3.....	149
SEÇÃO V. NOTA À IMPRENSA .....	165

## APRESENTAÇÃO

Esta tese foi elaborada conforme as normas regimentais do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia (PPGE) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), como requisito para a conclusão do curso de Doutorado em Epidemiologia da aluna Mayra Pacheco Fernandes, sob orientação do Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta.

Este volume é composto por cinco seções: (i) projeto de pesquisa aprovado pela banca examinadora em 17/09/2019; (ii) modificações do projeto realizadas após a qualificação do projeto; (iii) relatório sobre a preparação para o trabalho de campo; (iv) três artigos desenvolvidos ao longo do período de doutoramento; (v) nota à imprensa, contendo a síntese dos resultados obtidos nesta tese e elaborado para a divulgação à imprensa local e à comunidade não científica.

Os artigos que serão apresentados para a banca estão descritos a seguir, assim como os seus objetivos. Os artigos foram formatados de acordo com as normas de cada revista considerada para a submissão/publicação.

a. **Artigo 1** – “*Association between cesarean section and human capital in adulthood: 1982 and 1993 Pelotas birth cohorts, Rio Grande do Sul State, Brazil*”. O estudo está publicado no Cadernos de Saúde Pública. Este artigo teve por objetivo avaliar a associação entre tipo de parto e capital humano entre adultos jovens nas Coortes de Nascimentos de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, de 1982 e 1993.

b. **Artigo 2** – “*Cesarean section and cardiovascular metabolic risk factors in early adulthood*”. O artigo será submetido à revista Journal of Developmental Origins of Health and Disease. O artigo teve por objetivo analisar a associação entre cesariana e fatores metabólicos de risco cardiovascular em jovens adultos das Coortes de Nascimento de Pelotas de 1982 e 1993.

c. **Artigo 3** – “*Associação entre cesariana e desempenho em testes de inteligência: uma revisão sistemática*”. O artigo será submetido à revista *Ciência & Saúde Coletiva*. O objetivo deste artigo foi realizar uma revisão sistemática sobre a associação entre cesariana e desempenho em testes de inteligência na infância, adolescência e na idade adulta.

## **I. PROJETO DE PESQUISA**

---

Projeto de pesquisa apresentado em agosto de 2019



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
FACULDADE DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA SOCIAL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



### **Projeto de pesquisa**

---

EFEITO EM LONGO PRAZO DO TIPO DE PARTO NAS COORTES DE  
NASCIMENTOS DE PELOTAS DE 1982 E 1993

**Mayra Pacheco Fernandes**

**Pelotas, RS**

**2019**

**MAYRA PACHECO FERNANDES**

**EFEITO EM LONGO PRAZO DO TIPO DE PARTO NAS COORTES DE  
NASCIMENTOS DE PELOTAS DE 1982 E 1993**

Projeto de tese de doutorado apresentado ao programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta

**Pelotas, 2019**

## RESUMO

---

Nos últimos anos, a prevalência de cesariana atingiu níveis epidêmicos no Brasil, com prevalências acima de 50% e, em Pelotas, no ano de 2015, a prevalência foi de 67%. Os efeitos negativos em curto prazo da cesariana sem indicação médica já estão estabelecidos na literatura, entre eles, a morbimortalidade materna, a mortalidade neonatal, prematuridade, problemas respiratórios do recém-nascido e o início tardio da amamentação. Em longo prazo, a cesariana estaria associada ao desenvolvimento de doenças relacionadas ao sistema imunológico, como alergias, asma, doença celíaca e diabetes tipo 1. No tocante ao capital humano, estudos realizados com crianças e adolescente tem relatado que a cesariana está negativamente associada com QI. Por outro lado, não foi encontrado na revisão da literatura, estudos que avaliaram essa associação em adultos. Com relação aos fatores metabólicos de risco cardiovascular, a cesariana está associada positivamente com excesso de peso em crianças e adolescentes. Já em adultos, está relacionada a maiores médias de pressão arterial sistólica, índice de massa corporal, triglicerídeos, colesterol total e LDL. O presente estudo tem como objetivo avaliar a associação do tipo de parto com capital humano e fatores metabólicos de risco cardiovascular na vida adulta. Serão utilizados os dados dos acompanhamentos aos 30 e 22 anos das Coortes de Nascimentos de Pelotas de 1982 e 1993, respectivamente, estes estudos tem acompanhado prospectivamente os indivíduos que nasceram em Pelotas nesses anos e suas famílias residiam na zona urbana do município. No tocante ao capital humano, os seguintes desfechos serão avaliados: quociente de inteligência; renda do indivíduo e escolaridade. Nas análises referentes aos fatores metabólicos de risco cardiovascular, serão avaliadas medidas antropométricas (circunferência da cintura), e metabólicas (pressão arterial, colesterol total, LDL e HDL, triglicerídeos, glicemia, hemoglobina glicada). Todas análises serão ajustadas para possíveis fatores de confusão. Assim como, será realizada análise de mediação, para o desfecho de QI, será considerado como mediador a amamentação. Para a escolaridade serão considerados o QI e a amamentação, e para renda a amamentação, o QI e a escolaridade. Já para a relação do tipo de parto com os fatores metabólicos de risco cardiovascular serão considerados como mediadores a amamentação e o excesso de peso. Por fim, será realizada uma revisão sistemática sobre a associação entre tipo de parto e desempenho em testes de inteligência.

## **ARTIGOS PLANEJADOS**

---

**Artigo 1.** Associação entre cesariana e QI: revisão sistemática e metanálise

**Artigo 2.** Cesariana e capital humano na idade adulta: Coortes de Nascimentos de Pelotas de 1982 e 1993

**Artigo 3.** Cesariana e fatores metabólicos de risco cardiovascular em adultos das Coortes de Nascimentos de Pelotas de 1982 e 1993

## LISTA DE FIGURAS

---

<b>Figura 1.</b> Fluxograma do processo de seleção dos artigos sobre a associação entre tipo de parto e desenvolvimento cognitivo.....	28
<b>Figura 2.</b> Fluxograma do processo de seleção dos artigos sobre a associação entre tipo de parto e fatores de risco cardiometabólicos.....	37
<b>Figura 3.</b> Modelo teórico da relação tipo de parto e capital humano.....	58
<b>Figura 4.</b> Modelo teórico da relação entre tipo de parto e fatores metabólicos de risco cardiovascular.....	59
<b>Figura 5.</b> Descrição dos acompanhamentos da Coorte de Nascimentos de 1982 de Pelotas.....	63
<b>Figura 6.</b> Descrição dos acompanhamentos da Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas.....	66
<b>Figura 7.</b> Gráfico acíclico direcionado (DAG), demonstrando o efeito direto do tipo de parto sobre o capital humano.....	74
<b>Figura 8.</b> Gráfico acíclico direcionado (DAG), demonstrando a relação causal entre tipo de parto e capital humano.....	75
<b>Figura 9.</b> Gráfico acíclico direcionado (DAG), demonstrando o efeito direto do tipo de parto sobre os fatores metabólico de risco cardiovascular.....	77
<b>Figura 10.</b> Gráfico acíclico direcionado (DAG), demonstrando a relação causal entre tipo de parto e fatores metabólico de risco cardiovascular.....	78

## LISTA DE QUADROS

---

<b>Quadro 1.</b> Combinação de termos para a busca de artigos sobre a associação entre tipo de parto e desenvolvimento cognitivo. ....	27
<b>Quadro 2.</b> Artigos selecionados sobre a associação entre tipo de parto e desenvolvimento cognitivo (n=8).....	33
<b>Quadro 3.</b> Combinação de termos para a busca de artigos sobre a associação entre tipo de parto e fatores de risco cardiometabólicos. ....	36
<b>Quadro 4.</b> Artigos selecionados sobre a associação entre tipo de parto e fatores de risco cardiometabólicos (n=33). ....	43
<b>Quadro 5.</b> Potenciais fatores de confusão da associação de tipo de parto com capital humano e fatores metabólicos de risco cardiovascular.....	72
<b>Quadro 6.</b> Cálculo do poder para a associação de cesariana com as variáveis de capital humano e fatores de risco cardiometabólicos.....	79
<b>Quadro 7.</b> Termos de pesquisa relacionados com a exposição e com o desfecho. .	81

## **DEFINIÇÃO DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

---

**CAPES** - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

**CC** - Circunferência da cintura

**CNPq** - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

**DCNT** - Doenças crônicas não transmissíveis

**DXA** - Dual-energy X-ray absorptiometry

**FAPERGS** - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul

**IC95%** - Intervalo de confiança de 95%

**IMC** - Índice de Massa Corporal

**MLG** - Massa livre de gordura

**OMS** - Organização Mundial da Saúde

**PAS** - Pressão arterial sistólica

**PAD** - Pressão arterial diastólica

**PCR** - Proteína C-reativa

**%GC** - Percentual de gordura corporal

**QI** - Quociente de inteligência

**SINASC** - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução</b>	21
1.1. Cesariana: histórico e epidemiologia	21
1.2. Capital humano	22
1.3. Fatores metabólicos de risco cardiovascular	23
1.4. Efeitos da cesariana no capital humano e nos fatores metabólicos de risco cardiovascular	23
<b>2. Revisão da literatura</b>	26
2.1. Tipo de parto e capital humano	26
2.2. Tipo de parto e fatores metabólicos de risco cardiovascular	36
<b>3. Justificativa</b>	54
<b>4. Marco teórico</b>	55
<b>5. Objetivos</b>	60
5.1. Objetivo geral	60
5.2. Objetivos específicos	60
<b>6. Hipóteses</b>	61
<b>7. Metodologia</b>	62
7.1. Delineamento do estudo	62
7.2. População em estudo	62
7.3. Critérios de inclusão do estudo	62
7.4. Critérios de exclusão do estudo	62
7.5. Coorte de nascimento de 1982	63
7.6. Coorte de nascimento de 1993	65
7.7. Instrumentos	68
7.8. Instrumentos para a coleta dos desfechos	69
7.9. Instrumento para a coleta da exposição	71
7.10. Plano de análise do artigo 2: Cesariana e capital humano na idade adulta	71
7.11. Plano de análise do artigo 3: Cesariana e fatores metabólicos de risco cardiovascular	75
7.12. Cálculo do poder	79
7.13. Metodologia do estudo de revisão sistemática	81
<b>8. Limitações</b>	83
<b>9. Controle de qualidade</b>	83
<b>10. Aspectos éticos</b>	84
<b>11. Orçamento/financiamento</b>	84
<b>12. Cronograma</b>	84
<b>13. Divulgação dos resultados</b>	84
<b>REFERÊNCIAS</b>	85

## 1. Introdução

---

### 1.1. Cesariana: histórico e epidemiologia

Até o século XV, a cesariana era um procedimento realizado apenas em gestantes mortas com intuito de salvar o feto (REZENDE, 2009). Em 1500, ocorreu o primeiro registro de cesariana com sobrevivida da mãe e do feto, na Suíça, realizado por Jacob Nufer, marido da parturiente (GRAHAM, 1957). A seguir, a cesariana passou a ser realizada com maior frequência; contudo alguns dias depois do parto, a maioria das mulheres morriam em decorrência de infecção generalizada ou hemorragia (GUILLEMEAU, 1612). A partir do século XIX com a descoberta da anestesia, da antissepsia, da sutura uterina e posteriormente dos antibióticos, a cesariana passou a alterar os padrões de mortalidade materna e neonatal, caracterizando-se como um procedimento com menor risco (SEWELL, 1993).

Ao longo do século XX, a proporção de partos cesáreos aumentou gradativamente em todo o mundo, apesar da grande heterogeneidade (BÉTRAN et al., 2016). Em alguns países, a proporção de partos cesáreos atingiu níveis extremamente elevados, sendo as maiores prevalências observadas no Brasil (55,4%) (MS, 2016), República Dominicana (56,4%), Egito (51,8%), Irã (47,9%) e Turquia (47,5%) (BÉTRAN et al., 2016). Prevalências menores, por sua vez, são encontradas na África (7,3%) e, mais especificamente, na África Ocidental (3%) (BÉTRAN et al., 2016).

No Brasil, a proporção de partos cesáreos passou de 15% em 1970 (FAUNDES; CECATTI, 1991) para 55,4% em 2016 (MS, 2016). Esse aumento também foi observado em Pelotas, onde a prevalência de cesarianas passou de 27,9% em 1982 (BARROS, F. et al., 1991) para 65,2% em 2015 (HALLAL et al., 2018). Esses percentuais estão muito acima do que é esperado de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) (15%) (WHO, 2015), ou até mesmo dos 25% estabelecidos pela Portaria GM/MS nº 466, de 14 de junho de 2000, que institui o Pacto para a Redução das Cesarianas. O aumento na proporção de cesarianas está ligado à melhoria do acesso a esse procedimento, mudanças no modelo de atenção ao parto juntamente com o aumento da intervenção médica, fatores socioeconômicos e crenças maternas (ENTRINGER et al., 2018).

Estudos realizados no Brasil têm relatado maiores proporções de cesarianas entre mulheres atendidas no setor privado e com maior nível econômico (BARROS,

A. et al., 2011; BÉHAGUE; VICTORA; FREITAS; SAKAE; JACOMINO,2008; FREITAS; FERNANDES, 2016; PÁDUAL et al., 2010). Além disso, maior número de consultas de pré-natal, cesariana prévia e preferência materna também estão associados à ocorrência de cesarianas (BARROS, A. et al., 2011; DIAS et al., 2008; FENWICK ET AL., 2008; FREITAS et al., 2009; FREITAS; FERNANDES, 2016).

## **1.2. Capital humano**

O capital humano é constituído de habilidades e conhecimentos que afetam a produtividade e a oferta de trabalho do indivíduo (GOLDIN, 2016). Além disso, o conhecimento e as habilidades estão relacionados ao bem-estar social e pessoal geral de um indivíduo, além de suas recompensas econômicas (BURTON-JONES; SPENDER, 2011). Assim, o capital humano é constituído por diferentes indicadores como escolaridade, saúde, inteligência e renda, que se relacionam de maneira bidirecional (GOLDIN, 2016; JONES; SCHNEIDER, 2006; SANTOS; JACINTO; TEJADA, 2012).

Os indivíduos com maior escolaridade tendem a ter hábitos saudáveis, melhores níveis de saúde, bem como melhor desempenho em testes de inteligência e maior nível econômico (GOLDIN, 2016; SANTOS; JACINTO; TEJADA, 2012; PARENTE et al, 2009). Por sua vez, os indivíduos com melhor saúde possuem melhor nível de aprendizado aumentando a escolaridade, o desempenho em testes de inteligência, a produtividade econômica e a empregabilidade, que por consequência aumentam a renda (GOLDIN, 2016; SANTOS; JACINTO; TEJADA, 2012) . Já os indivíduos com maior renda, possuem maior acesso a bens e serviços de saúde, melhores condições de moradia, e maior nível de escolaridade, informação e performance em testes de inteligência (GOLDIN, 2016; HACKMAN; FARAH, 2009; SANTOS; JACINTO; TEJADA, 2012). E por fim, indivíduos com maior desempenho em testes de inteligência, possuem melhor posição socioeconômica e escolaridade (McCALL, 1977; JONES; SCHNEIDER, 2006).

A inteligência é definida como a capacidade de aprender a partir da experiência, usando processos metacognitivos para melhorar a aprendizagem e a capacidade de se adaptar ao ambiente (STERNBERG, R.J.; STERNBERG, K., 2012). As habilidades e capacidade de aprender de um indivíduo podem ser parcialmente capturadas pelo uso de testes de inteligência verbal e não verbal (STERNBERG, R.J.; STERNBERG, K., 2012).

### **1.3. Fatores metabólicos de risco cardiovascular**

Os fatores metabólicos de risco cardiovascular, compreendem a obesidade, os distúrbios do metabolismo de glicose e de lipídios, como dislipidemias e hiperglicemia, bem como a hipertensão arterial (MORAES et al., 2014; WHO, 2018). Tais condições contribuem para a ocorrência de doenças cardiovasculares (DCV) (MORAES et al., 2014; WHO, 2018) que refletem em substanciais agravos à saúde, sendo a principal causa de morbidade e mortalidade, tanto em países de baixa renda quanto em países de média e alta renda (WHO, 2018).

De acordo com a OMS, as DCV são responsáveis por 17,9 milhões de mortes, representando 44% de todas as mortes por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e 31% de todas as mortes globais (WHO, 2018). Os fatores cardiometabólicos podem ser genética, imunológica e ambientalmente determinados (MALACHIAS et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2018; WHO, 2018). Os fatores ambientais relacionados aos períodos iniciais da vida, incluindo o tipo de parto, podem ter papel importante no desenvolvimento desses fatores (OLIVEIRA et al., 2018; HANSEN et al., 2018).

### **1.4. Efeitos da cesariana no capital humano e nos fatores metabólicos de risco cardiovascular**

Se por um lado a cesariana com indicação médica pode ter efeitos positivos, reduzindo a morbimortalidade materno fetal (WHO, 2015), há por outro lado efeitos negativos em curto e longo prazo das cesarianas sem indicação médica. Entre as consequências em curto prazo, destacam-se a morbimortalidade materna, a mortalidade neonatal, prematuridade, problemas respiratórios do recém-nascido e o início tardio da amamentação (VILLAR et al., 2007; HOBBS et al., 2016; SANDALL et al., 2018).

Porém, em longo prazo as evidências não são claras. Na infância e adolescência, estudos têm observado que a cesariana aumentaria o risco de doenças relacionadas ao sistema autoimune ou imunológico como diabetes tipo 1 (CARDWELL et al., 2008), alergias e doença celíaca e asma (BAGER; WOHLFAHRT; WESTERGAARD, 2008). Já, no estudo de Menezes e colaboradores (2010) não se observou associação entre cesariana e chiado no peito, considerado como principal sintoma para asma (MENEZES et al, 2011).

No tocante a relação com outros desfechos, como capital humano e fatores metabólicos de risco cardiovascular, essa relação foi pouco explorada. Além disso, os estudos apresentam limitações metodológicas com relação à amostragem e às estratégias analíticas para controle de confusão, que serão discutidas mais detalhadamente na seção de revisão de literatura.

Alguns estudos observaram que o quociente de inteligência (QI) era maior em indivíduos que nasceram de parto cesáreo, mas essa associação desapareceu após ajuste para fatores de confusão (KHADEM; KHADIVZADEH, 2010; LI et al., 2011; EIDE et al., 2005). Já em outros estudos, na análise ajustada, foi encontrado uma relação negativa entre cesariana e desfechos cognitivos em crianças com idade entre 4 e 9 anos (POLIDANO; ZHU; BORNSTEIN, 2017), como também no desempenho escolar de adolescentes (CURRAN et al., 2017). Ressalta-se que não foram encontrados estudos que avaliaram o efeito do tipo de parto na escolaridade e renda do indivíduo.

Também tem sido relatado maior risco de excesso de peso e/ou obesidade (GOLDANI et al., 2013; DARMASSEELANE et al., 2014) em indivíduos nascidos por cesariana, mas nem todos estudos têm observado essa associação (BARROS, F. et al., 2012; BARROS, A. et al., 2017). Já sobre a relação entre cesariana e fatores de risco cardiometabólicos, poucos estudos avaliaram tal associação. Na coorte de nascimentos de Pelotas de 1982, a cesariana esteve associada a pequenos aumentos na pressão arterial sistólica (PAS), índice de massa corporal (IMC), e massa gorda apenas em homens com 18 anos de idade (HORTA et al., 2013). Por outro lado, na coorte de nascidos Ribeirão Preto com adultos de entre 23 e 25 anos de idade, encontrou-se associação apenas com o IMC, mas não com outros fatores metabólicos de risco cardiovascular (BERNARDI et al., 2015).

A relação da cesariana com capital humano e fatores metabólicos de risco cardiovascular pode ocorrer através de diferentes mecanismos. Entre eles, as alterações na microbiota intestinal e a adaptação fisiológica nos nascidos por cesariana. Devido à falta de contato com a flora vaginal materna, as crianças nascidas de cesariana apresentam menor diversificação de espécies bacterianas (NEU; RUSHING, 2011; BÄCKHED et al., 2015). A microbiota intestinal está relacionada com alterações imunorregulatórias e condições inflamatórias crônicas, como a obesidade (KALLIOMÄKI et al., 2008; SMITH et al., 2013). Alguns estudos sugerem a possível existência de associação entre microbiota e desenvolvimento

cognitivo, podendo ser um possível mecanismo para a associação com capital humano (CRYAN; DINAN 2012; GALLAND, 2014).

Quanto à adaptação fisiológica, as crianças nascidas de cesariana que não entraram em trabalho de parto são afetadas por citocinas inflamatórias e pela não exposição a hormônios maternos e placentários (STEER; MODI, 2009). Esses hormônios são fundamentais para preparar a criança para o nascimento (GITAU et al, 2001; SIGGERS et al., 2008). Na cesariana não existe tal preparação e a criança acaba vivenciando um estresse imediato e repentino (GITAU et al, 2001; SIGGERS et al., 2008). Além disso, os recém-nascidos de parto cesáreo estão sujeitos a diferentes intervenções hormonais, físicas e médicas que podem alterar a sua fisiologia (SANDALL et al., 2018). Assim, essa adaptação fisiológica pode afetar o desenvolvimento da criança (SANDALL et al., 2018) como também moldar trajetórias metabólicas em longo prazo (SCHLINZIG et al., 2009).

A menor interação entre mãe e filho após o parto seria outro mecanismo para a associação entre tipo de parto e capital humano, tendo em vista que a cesariana é um procedimento cirúrgico, que pode acarretar complicações maternas que retardam a interação após o parto, afetando o desenvolvimento da criança (BOCCOLINI et al., 2008; MOREIRA et al., 2014). Outro mecanismo seria a menor duração da amamentação nas crianças nascidas de parto cesáreo (HOBBS et al., 2016), pois a amamentação está associada à melhor performance em testes de inteligência (HORTA; DE MOLA; VICTORA, 2015a), menor prevalência de obesidade (HORTA; DE MOLA; VICTORA, 2015b) e de diabetes tipo 2 (HORTA; LIMA, 2019). A obesidade é outro possível mecanismo que poderia explicar a relação entre tipo de parto e fatores metabólicos de risco cardiovascular, uma vez que a cesariana estaria associada ao maior risco de obesidade, que está relacionado ao desenvolvimento dos fatores de risco cardiometabólicos (LEITER; FITCHETT; GILBERT, 2011), como também ao menor desempenho escolar e QI (TARAS; POTTS-DATEMA, 2005; NAN et al., 2018).

O presente projeto tem como objetivo avaliar a associação do tipo de parto com capital humano e fatores metabólicos de risco cardiovascular no início da idade adulta nas Coortes de Nascimento de Pelotas de 1982 e 1993.

## **2. Revisão da literatura**

---

Foram realizadas duas revisões da literatura, com o objetivo de avaliar as evidências sobre a associação do tipo de parto com capital humano e fatores metabólicos de risco cardiovascular. As bases de dados LILACS, PUBMED e Web of Science foram revisadas. Com objetivo de explorar a literatura sobre os dois temas, optou-se por incluir todos os estudos, sem restrição de idioma, idade em que o indivíduo foi avaliado e delineamento

Após a busca nas bases de dados, as referências foram inseridas no software EndNote X5 para exclusão das duplicadas. Na seleção dos artigos, inicialmente, analisou-se os títulos e foram excluídos aqueles claramente irrelevantes. Após, os resumos dos artigos foram lidos para identificar estudos que aparentemente preenchem os critérios de inclusão na revisão. Finalmente, os textos completos foram lidos. O processo de busca, seleção e principais resultados destas duas revisões são descritos a seguir.

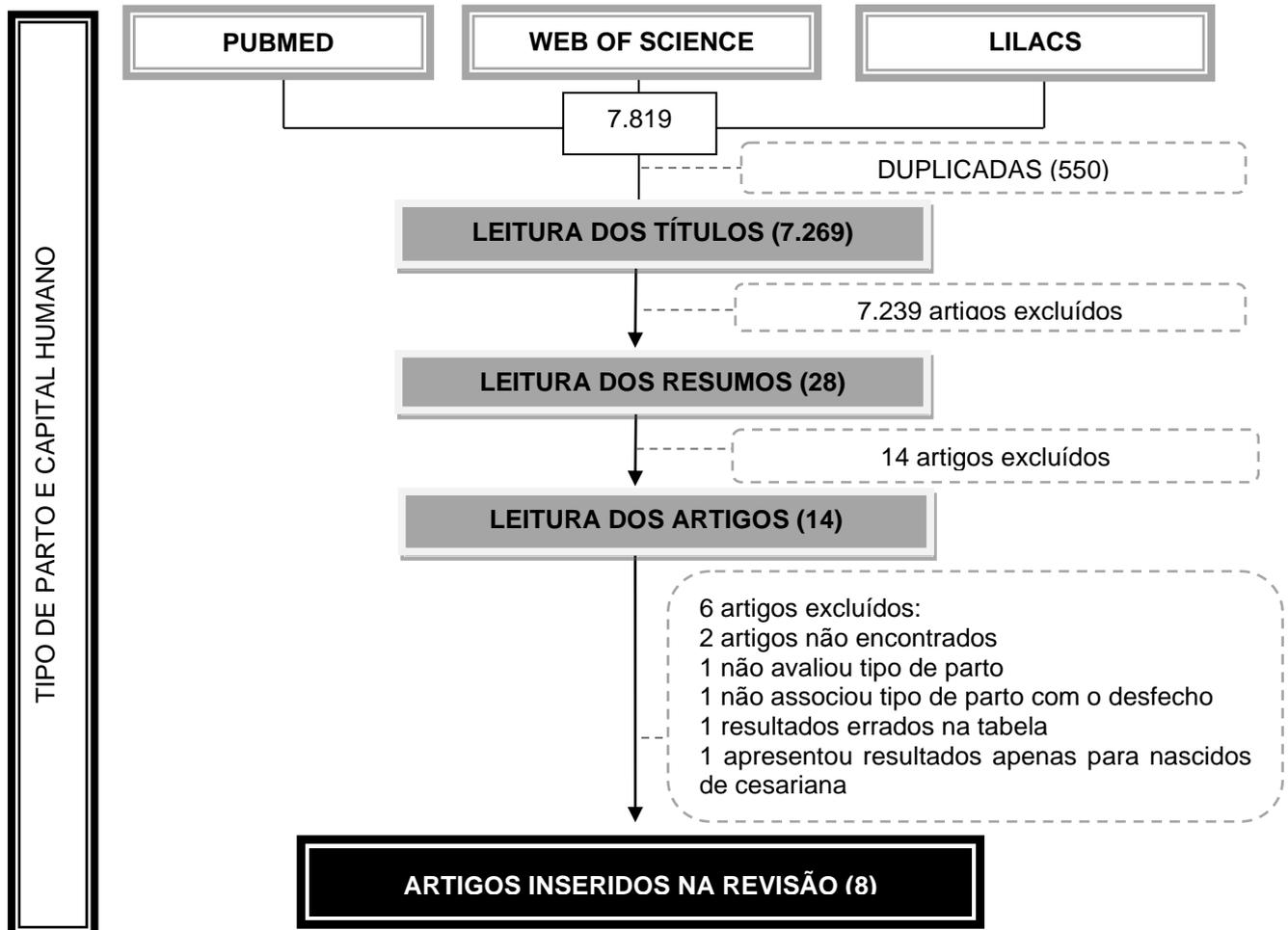
### **2.1. Tipo de parto e capital humano**

---

O Quadro 1 apresenta os termos usados na busca da literatura para a revisão sobre a associação entre tipo de parto e desfechos relacionados ao capital humano. Na revisão, foram incluídos estudos que avaliaram o desempenho em teste de inteligência, desempenho escolar, escolaridade e renda. O processo de seleção dos artigos está descrito na Figura 1.

**Quadro 1.** Combinação de termos para a busca de artigos sobre a associação entre tipo de parto e capital humano.

Base de dados	Combinação dos termos	Artigos encontrados
PUBMED	“cesarean section” OR c-section OR “cesarean birth” OR “cesarean delivery” OR “delivery, obstetric” OR “vaginal delivery” OR “natural childbirth” OR “mode of delivery” OR “type of delivery”	80.250
	<b>AND</b>	<b>6.621</b>
	“intelligence tests” OR intelligence OR “intelligence quotient” OR IQ OR “child development” OR “cognitive development” OR cognition OR “educational test performance” OR “educational performance” OR “school performance” OR schooling OR “educational status” OR “educational achievement” OR “educational attainment” OR income	1.479.153
WEB OF SCIENCE	“cesarean section” OR c-section OR “cesarean birth” OR “cesarean delivery” OR “delivery, obstetric” OR “vaginal delivery” OR “natural childbirth” OR “mode of delivery” OR “type of delivery”	45.514
	<b>AND</b>	<b>1.096</b>
	“intelligence tests” OR intelligence OR “intelligence quotient” OR IQ OR “child development” OR “cognitive development” OR cognition OR “educational test performance” OR “educational performance” OR “school performance” OR schooling OR “educational achievement” OR “educational attainment” OR income	578.465
LILACS	“cesarean section” OR c-section OR “cesarean birth” OR “cesarean delivery” OR “delivery, obstetric” OR “vaginal delivery” OR “natural childbirth” OR “mode of delivery” OR “type of delivery”	1.288
	<b>AND</b>	<b>102</b>
	“intelligence tests” OR intelligence OR “intelligence quotient” OR IQ OR “child development” OR “cognitive development” OR cognition OR “educational test performance” OR “educational performance” OR “school performance” OR schooling “educational achievement” OR “educational attainment” OR income	2.256
<b>Total de artigos encontrados</b>		<b>7.819</b>



**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção dos artigos sobre a associação entre tipo de parto e capital humano.

Foram incluídos oito artigos na revisão sobre a associação entre tipo de parto e capital humano. As principais características e resultados dos estudos estão apresentadas no Quadro 2.

Os artigos foram publicados entre 1980 e 2017 e realizados em diferentes países, dentre eles Inglaterra, Noruega, Irã, China, Suécia, Austrália e dois nos Estados Unidos. Com relação ao delineamento, sete são de coorte e um de caso-controle. Nenhum estudo avaliou adultos, ficando restrito em sua maioria a crianças.

Três estudos não controlaram para fatores de confusão (OUNSTED; SCOTT; MOAR, 1980; WESLEY; BERG; REECE, 1992; ROEMER; ROWLAND, 1994), dois ajustaram apenas para a idade materna, escolaridade materna, ordem de nascimento ou paridade (EIDE et al., 2005; KHADEM; KHADIVZADEH, 2010), enquanto três estudos incluíram outros fatores de confusão no modelo, entre eles, fatores demográficos familiares, assim como fatores relacionados à criança (LI et al., 2011; CURRAN et al., 2017; POLIDANO, ZHU; BORNSTEIN, 2017). Apenas um estudo realizou análise de mediação (POLIDANO, ZHU; BORNSTEIN, 2017)

A seguir serão apresentadas, separadamente, as evidências para a associação de tipo de parto com cada um dos desfechos relacionados ao capital humano.

### **2.1.1. Tipo de parto e QI**

---

O QI foi avaliado de acordo com o tipo de parto em seis estudos, os quais utilizaram os seguintes instrumentos: Raven Coloured Progressive Matrices (WESLEY; BERG; REECE, 1993), Mental Maturity, Kuhlman-Anderson e Terman-McNemar tests (ROEMER; ROWLAND, 1994), Wechsler Intelligence Scale Test (WISC) (KHADDEM; KHADIVZADEH, 2010; POLIDANO, ZHU; BORNSTEIN, 2017), Chinese Wechsler Young Children Scale of Intelligence (C-WYCSI) (LI et al., 2011). Além disso, um estudo não especificou o teste usado (EIDE et al., 2005).

No que se refere à análise de dados, dois estudos não controlaram para confusão e relataram médias de QI maior entre as crianças nascidas por cesariana em relação às de parto vaginal espontâneo (WESLEY; BERG; REECE, 1993; ROEMER; ROWLAND, 1994). Entre os que controlaram para confusão, observaram-se diferenças nos modelos de ajuste e nos resultados. Estudo realizado com adolescentes do sexo masculino (EIDE et al., 2005) verificou que a cesariana, independentemente da posição da criança, esteve associada com maior odds de redução no QI. Apesar de apenas o parto cesáreo na posição cefálica (RO 1,10; IC95% 1,04–1,16) ter sido estatisticamente significativo, a associação para posição pélvica apresentou similar magnitude; porém, o intervalo de confiança englobou a unidade por conta do menor número de crianças nesse grupo (RO 1,12; IC95% 0,92–1,36). Os autores ajustaram as análises para idade, escolaridade materna e ordem de nascimento (EIDE et al., 2005). Khadem e Khadivzadeh (2010) controlaram para os mesmos fatores de confusão que o estudo anterior, e não observaram diferenças entre os escores de QI dos nascidos de parto cesáreo (101; DP 3,67) comparados com os de parto natural (100,7; DP 4,28). Por outro lado, o estudo de Li e colaboradores (2011) verificou que pré-escolares que nasceram de parto cesáreo por solicitação materna apresentaram maior QI do que aqueles que nasceram de parto vaginal espontâneo, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa.

Polidano e colaboradores em uma coorte, que avaliou crianças com idade entre 4 e 9 anos (POLIDANO, ZHU; BORNSTEIN, 2017), foram utilizadas duas medidas para avaliar o QI. As entrevistadoras aplicaram três testes que avaliaram o conhecimento sobre o significado das palavras e a capacidade de resposta, bem como a capacidade de executar diferentes tarefas, como leitura, escrita, cópia e reconhecimento de símbolos e também a capacidade de resolução de problemas, baseadas na Escala de Inteligência Wechsler para Crianças. Além disso também foi avaliada o desempenho no teste nacional de alfabetização e matemática, que avalia a capacidade de leitura, escrita, soletração e gramática. As duas medidas foram combinadas na análise de dados. Portanto, nesse estudo a medida combinada não indica apenas o desempenho da criança em um teste padronizado de inteligência, mas também o seu desempenho em um exame.

As análises foram ajustadas para variáveis maternas (idade materna, gravidez múltipla, fertilização in vitro, risco de parto cesárea, uso de medicamentos na gravidez para pressão arterial ou diabetes, ou de antibióticos), familiares e do recém-nascido (baixo peso ao nascer, semanas de gestação, comprimento e perímetro cefálico do bebê). O estudo também analisou a mediação pela amamentação, obesidade, asma, transtorno de déficit de atenção, transtorno do espectro autista e saúde mental materna (sintomas depressivos). Comparado com o parto vaginal, a cesariana apresentou relação negativa com desenvolvimento cognitivo entre crianças de 8 e 9 anos nas áreas de leitura, escrita, gramática, matemática, vocabulário (4-5 anos) e resolução de problemas (8-9 anos).

Considerando a análise de mediação, apenas amamentação, obesidade e transtorno de déficit de atenção foram capazes de mediar significativamente a relação entre o parto cesáreo e os resultados cognitivos da criança, mas capturaram uma pequena porção do efeito. A amamentação foi a variável que apresentou maior efeito indireto, capturando 11% da associação entre tipo de parto e resultado cognitivo.

### **2.1.2. Tipo de parto e desenvolvimento infantil**

---

O desenvolvimento infantil foi avaliado apenas em um estudo de coorte, aos 4 anos de idade. Foram avaliados os escores de desenvolvimento nas áreas motor amplo, motor fino, visual, linguagem e compreensão. Na análise de dados, foi utilizado o teste chi-quadrado de Pearson e ANOVA, não sendo realizado o controle para fatores de confusão. Foi encontrado maior escore para motricidade ampla entre os indivíduos que nasceram de parto espontâneo (9,76; DP 2,98) comparados aos de parto vaginal instrumental (8,92; DP 2,80), cesariana eletiva (8,19; DP 2,76) e cesariana de emergência (8,53; DP 2,87) ( $p < 0,01$ ). Os resultados para as outras áreas foram semelhantes (OUNSTED; SCOTT; MOAR, 1980).

### **2.1.3. Tipo de parto e desempenho escolar**

---

O baixo desempenho escolar foi avaliado em apenas uma coorte, com adolescentes de 16 anos. Com relação à análise de dados, foi utilizada regressão logística, controlando para fatores de confusão maternos, familiares (idade materna, ordem de nascimento, educação dos pais, renda parental, assistência social dos pais, país materno de nascimento, depressão materna, transtorno não afetivo ou transtorno bipolar materna) e do recém-nascido (crescimento intrauterino). Cesariana eletiva (RO 1,06; IC95% 1,03-1,09) e de emergência (RO 1,12; IC95% 1,09-1,15) estiveram associadas com pequeno aumento na chance de baixo desempenho escolar, em relação ao parto vaginal não assistido (CURRAN et al., 2017).

#### **2.1.4. Conclusão da revisão sobre tipo de parto e capital humano**

---

Foram encontrados poucos estudos que atenderam ao objetivo da revisão. As evidências sobre a relação do tipo de parto com QI são controversas. Enquanto alguns estudos relataram menor desempenho em testes de inteligência nos nascidos de cesariana, outros estudos não encontraram associação ou relataram resultados no sentido inverso, apesar de não serem estatisticamente significativos. Por outro lado, um estudo relatou que a cesariana estava negativamente associada com desempenho escolar.

No tocante as lacunas na literatura, ressalta-se o fato de não terem sido realizados estudos com adultos. Também, não foram encontrados estudos que avaliaram a relação da cesariana com a escolaridade e a renda do indivíduo. Entre as limitações metodológicas dos estudos, a principal se refere à estratégia de análise, pois apesar de apenas três estudos não terem realizado análise ajustada, somente um, que avaliou o efeito do tipo de parto no desempenho escolar, incluiu características econômicas familiar ou materna na análise ajustada. Nos outros estudos que não ajustaram para essas características, o resultado pode estar enviesado e a medida de associação estar superestimada. Além disso, apenas um estudo realizou análise de mediação.

**Quadro 2.** Artigos selecionados sobre a associação entre tipo de parto e desenvolvimento cognitivo (n=8).

Autor, Ano e Local	Delineamento Amostra	Metodologia	Fatores de confusão	Resultados
<p><i>Ounsted; Scott; Moar</i></p> <p>(1980)</p> <p>Inglaterra</p>	<p>Coorte</p> <p>579 crianças com 4 anos de idade</p>	<p><b>Exposição:</b> parto vaginal instrumental, vaginal espontâneo, cesariana eletiva, e cesariana de emergência.</p> <p><b>Desfecho:</b> Desenvolvimento (média de escore em 5 setores: motor grosso, motor fino, visual, linguagem e compreensão).</p> <p><b>Instrumento para avaliação do desfecho:</b> questionário padronizado (pontuação para cada setor).</p>	<p>Não foi realizada análise ajustada</p>	<p><b>Não foi observada associação entre</b> tipo de partos e desenvolvimento. Com exceção na área de motricidade ampla que apresentou maior escore naqueles que nasceram de parto espontâneo (9,76; DP 2,98), comparados com parto vaginal instrumental (8,92; DP 2,80), cesariana eletiva (8,19; DP 2,76) e cesariana de emergência (8,53; DP 2,87) (p &lt;0,01).</p>
<p><i>Wesley; Berg; Reece</i></p> <p>(1993)</p> <p>EUA</p>	<p>Coorte</p> <p>3413 crianças com 5 anos de idade</p>	<p><b>Exposição:</b> parto vaginal espontâneo, vaginal com fórceps ou cesariana.</p> <p><b>Desfecho:</b> QI (pontos)</p> <p><b>Instrumento para avaliação do desfecho:</b> Raven Coloured Progressive Matrices</p>	<p>Não foi realizada análise ajustada</p>	<p><b>Primíparas (média de QI entre os grupos do tipo de parto):</b>  Vaginal espontâneo - 51,14  Vaginal espontâneo c/ fórceps - 51,29  Cesariana - 52,74</p> <p><b>Múltiparas (média de QI entre os grupos do tipo de parto):</b>  Vaginal espontâneo - 49,67  Vaginal espontâneo c/ fórceps - 50,56  Cesariana - 48,33</p>
<p><i>Roemer; Rowland</i></p> <p>(1994)</p> <p>EUA</p>	<p>Coorte</p> <p>248 crianças com idade entre 8 e 11 anos</p>	<p><b>Exposição:</b> parto pélvico vaginal ou cesariana e parto cefálico vaginal ou cesariana</p> <p><b>Desfecho:</b> QI (pontos)</p> <p><b>Instrumento para avaliação do desfecho:</b> Mental Maturity, Kuhlman-Anderson e Terman-McNemar tests.</p>	<p>Não foi realizada análise ajustada</p>	<p><b>Média de QI entre os grupos do tipo de parto:</b>  Vaginal espontâneo – 109,3 (11,9)  Vaginal espontâneo c/ fórceps – 110,6 (DP 12,0)  Cesariana eletiva – 110,3 (DP 9,3)</p>

Abreviaturas: DP (desvio padrão); QI (quociente de inteligência);

**Quadro 2 (continuação).** Artigos selecionados sobre a associação entre tipo de parto e desenvolvimento cognitivo (n=8).

Autor, Ano e Local	Delimitação Amostra	Metodologia	Fatores de confusão	Resultados
<i>Eide et al.</i> (2005) Noruega	Coorte  317.761 homens com 18 anos	<b>Exposição:</b> parto pélvico vaginal ou cesariana e parto cefálico vaginal ou cesariana <b>Desfecho:</b> QI (pontuação menor ou igual a 3 no Stanine) (STANDARD NINE) é um método de avaliar os resultados em escala padrão de nove pontos com uma média de cinco e um desvio padrão de dois. <b>Instrumento para avaliação do desfecho:</b> Intelligence Test	Idade materna, educação materna e ordem de nascimento	Cesariana pélvica: RO 1,12 (IC95% 0,92–1,36) Cesariana cefálica: RO 1,10 (IC95% 1,04–1,16)
<i>Khadem; Khadivzadeh</i> (2010) Irã	Caso controle  189 casos e 189 controles com 7 anos	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana <b>Desfecho:</b> QI (pontos) <b>Instrumento para avaliação do desfecho:</b> Wechsler Intelligence Scale Test (WISC) e Leither International Performance Scale para crianças com um quociente de inteligência < 12.	Escolaridade materna e paterna, idade materna e paridade	<b>Média de QI entre os grupos do tipo de parto:</b> Vaginal: 100,7 (DP 4,28) Cesariana: 101 (DP 3,67) p = 0,46
<i>Li et al.</i> (2011) China	Coorte  4144 crianças pré-escolares	<b>Exposição:</b> parto vaginal espontâneo e cesariana a pedido materno. <b>Desfecho:</b> QI (pontos) <b>Instrumento para avaliação do desfecho:</b> Chinese Wechsler Young Children Scale of Intelligence (C-WYCSI).	Residência da mãe, escolaridade materna e ocupação materna, IMC pré-gestacional e QI materno (avaliado no momento em que o QI de seus filhos foi avaliado), idade da criança, sexo e peso ao nascer.	QI total: $\beta$ 1,6 (IC95% -1,3;4,5) QI verbal: $\beta$ 2,3 (IC95% -0,8; 5,5) QI performance: $\beta$ 0,6 (IC95% -2,0; 3,3)

Abreviaturas: QI (quociente de inteligência); RO (razão de odds); IC (intervalo de confiança);  $\beta$  (coeficiente de regressão).

**Quadro 2 (continuação). Artigos seleccionados sobre a associação entre tipo de parto e desenvolvimento cognitivo (n=8).**

Autor, Ano e Local	Delimitação Amostra	Metodologia	Fatores de confusão	Resultados
<p><i>Curran et al.</i> (2017) Suécia</p>	<p>Coorte  1.243.876 adolescentes com 16 anos</p>	<p><b>Exposição:</b> parto vaginal não assistido, vaginal assistido, cesariana eletiva e cesariana de emergência. <b>Desfecho:</b> Desempenho escolar (baixo desempenho pontuação &lt; 160) <b>Instrumento para avaliação do desfecho:</b> extraídos do Registro Nacional de Escolas.</p>	<p>Idade materna no momento do nascimento, ordem de nascimento, PIG, GIG, IG, país materno de nascimento, depressão materna, transtorno não afetivo ou transtorno bipolar materna, renda parental no momento do nascimento, assistência social dos pais no momento do nascimento, educação superior dos pais.</p>	<p>Vaginal assistido: RO 1,06 (IC95% 1,03-1,08) Cesariana eletiva: RO 1,06 (IC95% 1,03-1,09) Cesariana de emergência: RO 1,12 (IC95% 1,09-1,15)</p>
<p><i>Polidano, Zhu; Bornstein</i> (2017) Austrália</p>	<p>Coorte  3.666 crianças entre 4 e 9 anos de idade.</p>	<p><b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana. <b>Desfecho:</b> desempenho cognitivo (leitura, escrita, gramática, soletração, matemática, vocabulário e resolução de problemas) <b>Instrumento para avaliação do desfecho:</b> por testes nacionais padronizados do National Assessment Program for Literacy and Numeracy (NAPLAN) e inteligência (Wechsler Intelligence Scale Test (WISC))</p>	<p>Medicamentos para pressão arterial ou diabetes na gestação, medicação antibiótica, baixo peso ao nascer, semanas de gestação, idade materna ao nascer, gravidez múltipla, comprimento e perímetro cefálico do bebê (escores z), fertilização in vitro e risco de parto cesárea.  <b>Mediadores:</b> amamentação, obesidade, asma, transtorno de déficit de atenção, e transtorno do espectro do autismo e saúde mental materna (sintomas depressivos).</p>	<p>Cesariana esteve associada (<math>p &lt; 0,05</math>) com: Leitura: -0,076 (DP 0,033) Escrita: -0,060 (DP 0,031) Gramática: -0,055 (DP 0,033) Matemática: -0,095 (DP 0,034) Vocabulário 4-5 anos: -0,087 (DP 0,035) Resolução de problemas 8-9 anos: -0,069 (0,039). Mediação: amamentação, obesidade e transtorno de déficit de atenção foram capazes de capturar uma pequena porção do efeito entre o parto cesáreo e os resultados cognitivos da criança. A amamentação apresentou maior efeito indireto, capturando 11% da associação entre tipo de parto e resultado cognitivo.</p>

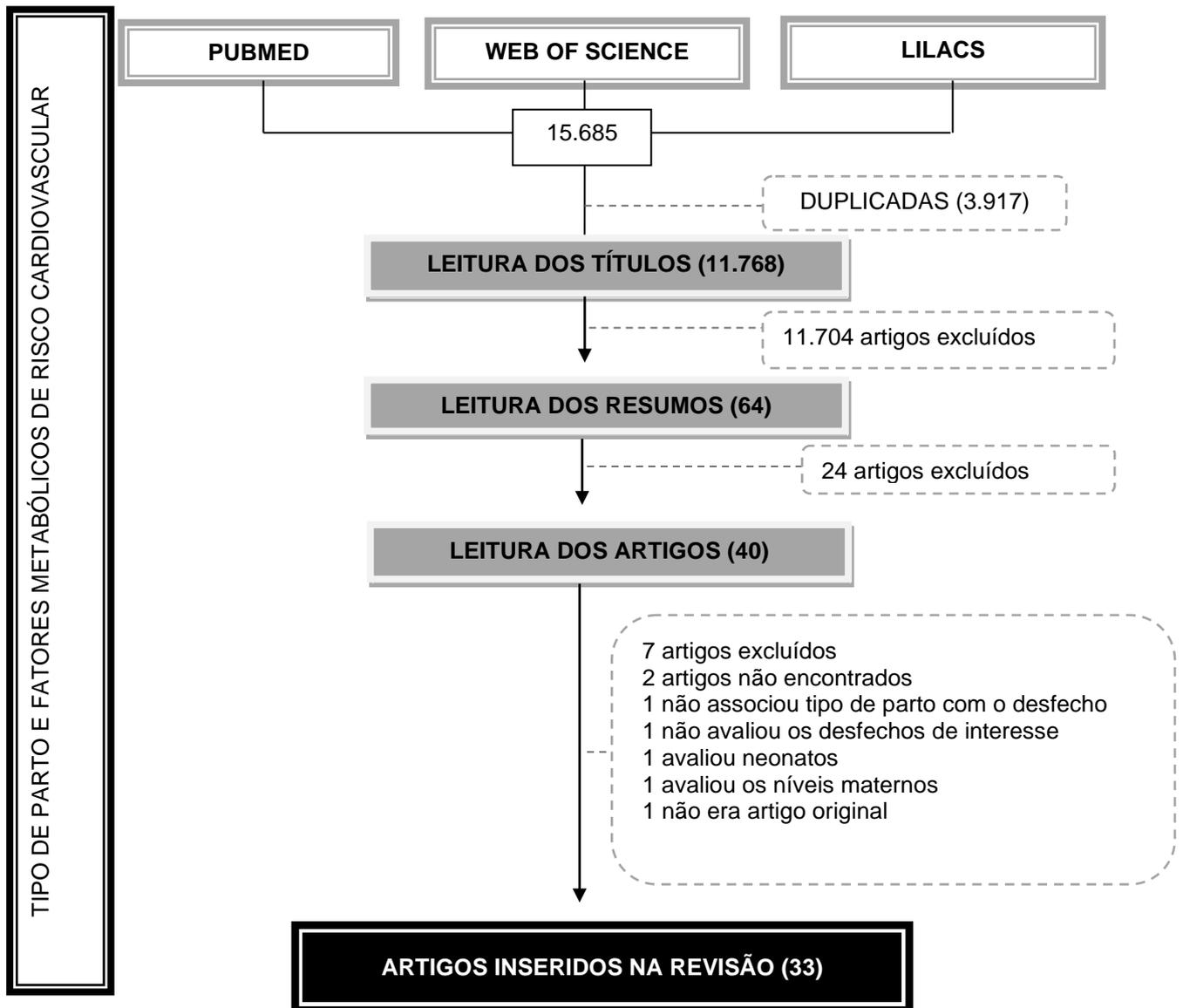
Abreviaturas: QI (quociente de inteligência); PIG (pequena para a idade gestacional); GIG (grande para idade gestacional); IG (idade gestacional); RO (razão de odds); IC (intervalo de confiança).

## 2.2. Tipo de parto e fatores metabólicos de risco cardiovascular

Na revisão sobre a associação entre tipo de parto e fatores metabólicos de risco cardiovascular, foram combinados os termos apresentados no Quadro 3. Foram incluídos estudos que avaliaram a associação entre tipo de parto e pressão arterial, índice de massa corporal (IMC), glicemia de jejum, hemoglobina glicada, triglicerídeos, colesterol, HDL, LDL, VLDL e proteína C-reativa. O processo de seleção dos artigos está descrito na Figura 2.

**Quadro 3.** Combinação de termos para a busca de artigos sobre a associação entre tipo de parto e fatores metabólicos de risco cardiovascular.

Base de dados	Combinação dos termos	Artigos encontrados
PUBMED	“cesarean section” OR c-section OR “cesarean birth” OR “cesarean delivery” OR “delivery, obstetric” OR “vaginal delivery” OR “natural childbirth” OR “mode of delivery” OR “type of delivery”	79.459
	<b>AND</b>	<b>9.248</b>
	“arterial pressure” OR “blood pressure” OR hypertension OR “systolic blood pressure” OR “diastolic blood pressure” OR “blood glucose” OR glucose OR “diabetes mellitus” OR diabetes OR glycaemia OR cholesterol OR “blood lipids” OR LDL OR HDL OR triglycerides OR “body mass index” OR overweight OR obesity OR “C-reactive protein” OR “metabolic diseases” OR “non-communicable diseases” OR “metabolic risk factors” OR “cardiometabolic risk factors” OR “cardiometabolic diseases”	1.515.932
WEB OF SCIENCE	“cesarean section” OR c-section OR “cesarean birth” OR “cesarean delivery” OR “delivery, obstetric” OR “vaginal delivery” OR “natural childbirth” OR “mode of delivery” OR “type of delivery”	45.323
	<b>AND</b>	<b>6.435</b>
	(“arterial pressure” OR “blood pressure” OR hypertension OR “systolic blood pressure” OR “diastolic blood pressure” OR “blood glucose” OR glucose OR “diabetes mellitus” OR diabetes OR glycaemia OR cholesterol OR “blood lipids” OR LDL OR HDL OR triglycerides OR “body mass index” OR overweight OR obesity OR “C-reactive protein” OR “metabolic diseases” OR “non-communicable diseases” OR “metabolic risk factors” OR “cardiometabolic risk factors” OR “cardiometabolic diseases”)	2.040.603
LILACS	“cesarean section” OR c-section OR “cesarean birth” OR “cesarean delivery” OR “delivery, obstetric” OR “vaginal delivery” OR “natural childbirth” OR “mode of delivery” OR “type of delivery”	1.285
	<b>AND</b>	<b>2</b>
	“arterial pressure” OR “blood pressure” OR hypertension OR “systolic blood pressure” OR “diastolic blood pressure” OR “blood glucose” OR glucose OR “diabetes mellitus” OR diabetes OR glycaemia OR cholesterol OR “blood lipids” OR LDL OR HDL OR triglycerides OR “body mass index” OR overweight OR obesity OR “C-reactive protein” OR “metabolic diseases” OR “non-communicable diseases” OR “metabolic risk factors” OR “cardiometabolic risk factors” OR “cardiometabolic diseases”	48.462
<b>Total de artigos encontrados</b>		<b>15.685</b>



**Figura 2.** Fluxograma do processo de seleção dos artigos sobre a associação entre tipo de parto e fatores de risco cardiometabólicos.

Foram encontrados 33 artigos que avaliaram a associação entre tipo de parto e fatores metabólicos de risco cardiovascular. As principais características e resultados dos estudos estão apresentadas no Quadro 4.

Todos os artigos foram publicados em inglês, entre 2000 e 2019, conduzidos em 12 países, dentre eles, Brasil, China, EUA, Canadá, Dinamarca, Reino Unido, Alemanha, Irã, Singapura, Israel, Vietnã, Holanda e um em mais do que um país.

A seguir as evidências da associação de tipo de parto com cada um desses fatores de risco serão apresentadas separadamente.

### **2.2.1. Obesidade ou adiposidade**

---

Dos vinte e sete estudos que avaliaram a associação entre tipo de parto e composição corporal, vinte e dois são coorte, quatro transversais e um caso-controle.

O IMC foi a medida de composição corporal mais utilizada, sendo analisada de diferentes formas: como variável contínua, em escore Z para idade e sexo, e dicotômica. Alguns estudos incluíram as medidas de dobra cutânea tricipital, dobra cutânea subescapular (BARROS, F. et al. 2012; HU et al, 2012), circunferência da cintura (CC) (MESQUITA et al., 2013; SALEHI-ABARGOUEI et al., 2014), razão cintura estatura (MESQUITA et al., 2013; CHU et al., 2018), razão cintura-quadril, prega cutânea tricipital, prega subescapular e percentual de gordura corporal (MUELLER et al., 2015; BARROS, A. et al., 2017; VINDING et al., 2017).

Todos estudos ajustaram as estimativas para variáveis demográficas e socioeconômicas, bem como para características do recém-nascido. Contudo, quase a metade dos estudos incluiu possíveis mediadores na análise ajustada, sendo a amamentação a variável mais frequentemente incluída.

Dentre os estudos que não ajustaram para possíveis mediadores e que avaliaram crianças e adolescentes, a cesariana esteve associada positivamente com sobrepeso e/ou obesidade. Hu e colaboradores (2012) relataram que a cesariana estava associada à maior chance de obesidade aos três anos (RO 2,10; IC95% 1,36 a 3,23), e média do escore-z de IMC ( $\beta$  0,20; IC95% 0,07-0,33) e maior somatório das dobras cutâneas tricipital e subescapular ( $\beta$  0,94; IC95% 0,36-1,51). Pei e colaboradores (2014) observaram que crianças nascidas de cesariana apresentaram 1,68 (IC95% 1,10-2,58) vezes maior chance de obesidade aos dois anos comparadas com as nascidas de parto vaginal; porém, a magnitude da associação diminuiu e o intervalo de confiança englobou a referência aos 6 (RO 1,49; IC95% 0,55-4,05) e 10 anos (RO 1,16; IC95% 0,59-2,29). Chen e colaboradores (2017), em uma coorte de crianças com cinco anos, também encontraram associação positiva entre cesariana e obesidade, mas de menor magnitude (RO 1,13; IC95% 1,04;1,24). Em uma coorte com crianças entre três e seis anos no Canadá, o escore z de peso para idade ( $\beta$  0,37; IC95% -0,20, 0,93), estatura para idade ( $\beta$  0,27; IC95% -0,35; 0,89) e IMC para idade ( $\beta$  0,12; IC95% -0,23; 0,46) foram maiores entre os nascidos de cesariana; entretanto, os intervalos de confiança incluíram a nulidade, logo não

se pode descartar que essa associação tenha ocorrido ao acaso (VINDING et al., 2017).

Estudo transversal com crianças e adolescentes, na China, encontrou resultados semelhantes, a cesariana aumentou o risco de sobrepeso (RP 1,21; IC95% 1,15-1,27) e obesidade (RP 1,51; IC95% 1,42-1,61) (LIANG et al, 2017). Em outro estudo, Bar-Meir e colaboradores (2019) observaram que a chance de excesso de peso era 1,44 (IC95% 1,14-1,82) vezes maior em adolescentes que nasceram de cesariana.

Com relação aos estudos que incluíram adultos, na maioria, a magnitude da associação entre tipo de parto e índice de massa corporal foi similar à dos estudos com crianças e adolescentes. Em uma coorte com crianças, adolescentes e adultos com idade entre 9 e 28 anos, a cesariana aumentou a chance de obesidade (RO 1,64; IC95% 1,08-2,48). Ao estratificar por idade, a magnitude da associação foi similar entre crianças e adolescentes (RO 1,67; IC95% 1,01-2,76), e adultos (RO 1,72; IC95% 0,89-3,32) (YUAN et al, 2016).

Sobre os estudos das Coortes de Nascimentos de Pelotas foram encontrados apenas dois que incluíram crianças, adolescentes e adultos. Barros F. e colaboradores (2012), avaliaram os dados dos acompanhamentos aos 4 anos nas coortes de 1982, 1993 e 2004, aos 11 e 15 anos na coorte 1993, e aos 23 anos na coorte de 1982, e a cesariana esteve associada apenas com excesso de peso aos 4 anos (RP 2,03; IC95% 1,20-3,42). Já, Barros, A. e colaboradores (2017), avaliaram os dados dos acompanhamentos aos 30, 18 e 6 anos das Coortes de Nascimentos de, 1982, 1993 e 2004, respectivamente, e observaram que a forte associação observada na análise bruta nas coortes de 1993 e 2004, e para os homens da coorte de 1982, desapareceu após ajuste para fatores de confusão. Contudo, entre as mulheres na coorte de 1982, a cesariana esteve associada ao score-z do IMC ( $\beta$  0,15; IC95% 0,03-0,28) e ao índice de massa gorda ( $\beta$  0,82; IC95% 0,32-1,32), mesmo após o ajuste para fatores de confusão.

O tipo parto esteve associado com outras medidas de composição corporal na idade adulta. Estudo realizado também no Brasil com dados da coorte de nascimentos de Ribeirão Preto, observaram maior risco de aumento para CC (RP 1,23; IC95% 1,08–1,40), razão cintura estatura (RP 1,21; IC95% 1,07–1,37), razão cintura quadril (RP 1,39; IC95% 1,13–1,71), prega cutânea tricípital (RP 1,34 (IC95% 1,03–1,74) e prega subescapular (RP 1,37; IC95% 1,04–1,80), entre adultos

nascidos de parto cesáreo, em relação aos de parto vaginal (Mesquita et al., 2013). Porém, as estimativas não foram ajustadas para fatores socioeconômicos.

Quatorze estudos incluíram um possível mediador nas análises ajustadas, sendo que a amamentação foi o mais comumente incluído. Apesar disso, os resultados foram semelhantes aos estudos anteriores que não incluíram possíveis mediadores na análise ajustada. A maioria dos estudos encontraram associação positiva entre cesariana e sobrepeso e/ou obesidade.

### **2.2.2. Fatores de metabólicos de risco cardiovascular**

---

Os seis estudos que avaliaram a relação entre tipo de parto e fatores metabólicos de risco cardiovascular, são de coorte e em sua maioria avaliaram adultos. Com relação aos desfechos, todos avaliaram a composição corporal, sendo o IMC a medida mais utilizada; apenas um estudo (HORTA et al., 2013) avaliou massa gorda, massa magra e circunferência da cintura. Quatro avaliaram a pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) (MORLEY et al., 2000; HORTA et al., 2013; PLUYMEN et al., 2016; HANSEN et al., 2018). Quase a totalidade dos artigos avaliaram alguma variável referente ao metabolismo de glicose, dentre elas, glicemia ao acaso, glicose em jejum, e insulina. Também foram avaliados os triglicerídeos, colesterol total, LDL, HDL, proteína C-reativa (PCR), leptina e adiponectina.

Com relação ao modelo de ajuste, quase a totalidade controlaram para fatores demográficos, socioeconômicos e/ou comportamentais maternos, bem como para fatores socioeconômicos familiares e características do recém-nascido. Apenas dois estudos incluíram possíveis mediadores (amamentação e peso do indivíduo) na análise ajustada.

Entre os estudos que avaliaram crianças e/ou adolescentes, apenas Morley e colaboradores (MORLEY et al., 2000) avaliaram a pressão arterial como único desfecho e a associação desapareceu após ajuste para fatores de confusão, mas o ajuste para fator de confusão é inadequado, pois não controlaram para variáveis socioeconômicas, mas incluíram o peso e a altura na idade adulta no modelo multivariado. Ao controlar para um possível mediador da associação, a medida de associação foi subestimada, pois um caminho causal foi bloqueado. Além disso, o tamanho de amostra é pequeno apresentando baixo poder para detectar diferenças significativas. Na coorte de nascimentos de 1996-1997 na Holanda, também com

crianças e adolescentes, foi avaliado o excesso de peso além da pressão arterial. A cesariana esteve associada com excesso de peso (RO 1,52; IC95% 1,18-1,96); mas não foram encontradas associações estatisticamente significativas para cesariana e escore z de PAS ( $\beta$  0,11; IC95% -0,04, 0,26) e de PAD ( $\beta$  0,00; IC95% -0,09, 0,10) (PLUYMEN et al., 2016).

No tocante aos estudos realizados com adultos, Horta e colaboradores (2013), na coorte de nascimentos de 1982 da cidade de Pelotas, observaram que a PAS ( $\beta$  1,15; IC95% 0,05- 2,25), o IMC ( $\beta$  0,40; IC95% 0,08-0,71), log triglicérides ( $\beta$  1,01; IC95% 0,97; 1,05) e log PCR ( $\beta$  1,02; IC95% 0,92; 1,13) foram maiores entre homens com 18 anos nascidos de cesariana. No entanto, PAD, pressão arterial média, glicemia, HDL e circunferência da cintura não estiveram associados ao tipo de parto. Bernardi e colaboradores (2015) observaram, na coorte de nascimentos de 1978–1979 em Ribeirão Preto, com adultos entre 23 e 25 anos, que a cesariana também esteve associada com IMC ( $\beta$  0,12; IC95% 0,01, 0,03), não havendo diferença com relação ao colesterol, HDL, LDL, triglicérides, glicose e insulina. Porém, não ajustaram para possíveis fatores de confusão, como cor da pele, renda familiar ou materna, idade gestacional e IMC materno pré-gestacional.

Na Dinamarca, Hansen e colaboradores (2018) encontraram maior chance de excesso de peso (RO 2,17 (IC95% 1,10-4,27), maior média de leptina ( $\beta$  73,1 (IC95% 5,9;183,1), colesterol total ( $\beta$  8,5 (IC95% 1,1;16,5), LDL ( $\beta$  12,6 (IC95% 1,0; 25,5) e apolipoproteína B ( $\beta$  0,08 (IC95% 0,03; 0,15) entre adultos com 20 anos. Pressão arterial, colesterol HDL, insulina, adiponectina, triglicérides e apolipoproteína A não apresentaram associação com o tipo de parto. Mas não ajustaram para fatores de confusão importantes, como renda materna ou familiar, escolaridade materna, cor da pele, paridade e peso ao nascer.

### **2.2.3. Conclusão da revisão sobre tipo de parto e fatores metabólicos de risco cardiovascular**

---

De acordo com os estudos incluídos nesta revisão, o tipo de parto esteve positivamente associado com alguns fatores metabólicos de risco cardiovascular. Em todas as fases da vida, observou-se que a cesariana esteve associada com maior risco de excesso de peso e/ou obesidade. Nas coortes de Pelotas, apesar de resultado semelhante, não foi encontrada diferença significativa. Apenas em crianças de quatro anos e mulheres. Nos estudos realizados com adultos, a cesariana esteve associada com maiores médias de PAS, CC, triglicérides, colesterol total e LDL.

Os estudos incluídos nessa revisão têm como vantagens o delineamento longitudinal, que permite medir os fatores de confusão de maneira mais adequada. Por outro lado, a maioria dos estudos que avaliaram o estado nutricional e a composição corporal como desfechos, controlaram para possíveis mediadores, como amamentação e composição corporal. Ao ajustar para possíveis mediadores, a medida de associação é atenuada, pois um caminho causal é bloqueado. Também, introduz-se um viés de colisão, não sendo possível prever sua direção (SHRIER; PLATT, 2008). Entretanto, os resultados foram semelhantes aos estudos que não incluíram possíveis mediadores na análise ajustada. Além disso, em alguns estudos que avaliaram outros fatores metabólicos de risco cardiovascular como desfecho, o ajuste para fatores de confusão foi inadequado, pois importantes fatores de confusão, como por exemplo: cor da pele, renda familiar ou materna, paridade, idade gestacional e IMC materno pré-gestacional, não foram incluídos na análise multivariada.

**Quadro 4.** Artigos selecionados sobre a associação entre tipo de parto e fatores de risco cardiometabólicos (n=33).

Autor, Ano e Local	Delineamento Amostra	Metodologia	Fatores de confusão	Resultados (análise ajustada)
<b>Obesidade ou adiposidade</b>				
Goldani et al. (2011) Brasil	Coorte  2057 adultos entre 23 e 25 anos	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana. <b>Desfecho:</b> Obesidade (IMC $\geq$ 30)	Sexo, atividade física, tabagismo, escolaridade e renda (no acompanhamento), e fatores maternos (escolaridade e tabagismo durante a gestação).	→ RP 1,58 (IC95% 1,23-2,02)
Ajslev et al. (2011) Dinamarca	Coorte  28.354 crianças com 7 anos	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana. <b>Desfecho:</b> Excesso de peso (IMC $>$ 25kg/m <sup>2</sup> ).	Idade materna, nível socioeconômico materno, IMC pré-gestacional, ganho de peso gestacional, tabagismo materno, IMC paterno, paridade, peso ao nascer, sexo, <u>amamentação</u> .	→ RP 1,01 (IC95% 0,82-1,24)
Barros, F. et al. (2012) Brasil	Coorte  4 anos: 4.742 - 1982; 1.237 - 1993; 3.756-2004, 11 anos: 4.100-1993, 15 anos: 4.349-1993 e aos 23 anos 4.297-1982	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana. <b>Desfecho:</b> 4 anos - obesidade (escore z de IMC/idade $\geq$ 2 DPs); 11 e 15 anos - obesidade (IMC com percentil $\geq$ 85 ) e soma DCT e DCSE (pelo menos percentil 90); 23 anos: obesidade (IMC $\geq$ 30).	Renda familiar e escolaridade ao nascer, cor da pele e idade materna, ordem de nascimento, altura e peso materno pré-gestacional, tabagismo durante a gravidez, tipo de pagamento do parto e peso ao nascer. Durante os acompanhamentos: renda familiar, escolaridade, atividade física, tabagismo e etilismo do indivíduo.	→ Excesso de peso aos 4 anos na coorte de 1993 (RP 2,03; IC95% 1,20-3,42); não foi encontrada diferença estatisticamente significativa nas outras idades. → Todas as análises controlaram apenas para confundidores da fase inicial da vida. Contudo, ao considerar as variáveis contemporâneas os resultados foram praticamente inalterados.

Abreviaturas: PAS (pressão arterial sistólica); PAD (pressão arterial diastólica); DP (desvio padrão); IMC (índice de massa corporal); RP (razão de prevalência); IC (intervalo de confiança); DCT (Dobra Cutânea Tricipital); DCSE (Dobra Cutânea Subescapular).

Sublinhado: possíveis mediadores utilizados para ajuste.

**Quadro 4 (continuação).** Artigos selecionados sobre a associação entre tipo de parto e fatores de risco cardiometabólicos (n=33).

Autor, Ano e Local	Delineamento Amostra	Metodologia	Fatores de confusão	Resultados (análise ajustada)
<b>Obesidade ou adiposidade</b>				
Hu et al. (2012) EUA	Coorte 1255 crianças com 3 anos	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana. <b>Desfecho:</b> Obesidade (percentil de IMC $\geq 95$ para idade e sexo); Excesso de peso (percentil de IMC $\geq 85$ e $<95$ para a idade e sexo) e soma das dobras cutâneas (SDC).	Idade, escolaridade, raça/ etnia materno, idade e sexo da criança, IMC pré-gestacional e peso ao nascer.	→ Obesidade: RO 2,1 (IC95% 1,36-3,23), porém não foi associada com excesso de peso (RP 1,24; IC95% 0,86-1,77). - Escore z de IMC: $\beta$ 0,20 unidade (IC 95% 0,07-0,33). → SDC: ( $\beta$ 0,94; IC 95% 0,36-1,51).
Blustein et al. (2013) Reino Unido	Coorte 10.219 crianças e adolescentes	<b>Exposição:</b> parto vaginal, cesariana eletiva e cesariana de emergência <b>Desfecho:</b> sobrepeso ou obesidade (percentil de IMC $\geq 85$ ).	Peso ao nascer, sexo, escore z de IMC pré-gestacional, <u>escore z de peso/comprimento com 6 semanas, 10 meses e 20 meses; escore z de IMC aos 38 meses, 7, 9, 11 e 15 anos.</u>	→ 7 anos (RP 1,77; IC95% 1,20-2,62), aos 9 anos (RP 1,49; IC95% 1,01-2,20), e aos 11 anos (RP 1,83; IC95% 1,24-2,70), porém aos 15 anos não esteve associada (RP 1,11 (0,70-1,78).
Flemming et al. (2013) Canadá	Coorte 2988 adolescentes entre 10 e 11 anos	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana <b>Desfecho:</b> sobrepeso ( $\geq 25$ kg / m <sup>2</sup> ) e obesidade ( $\geq 30$ kg / m <sup>2</sup> )	Modelo 1 (sexo, educação parental, renda na área, residência urbana, idade materna), modelo 2 (modelo 1 + peso pré-gestacional), modelo 3 (modelo 2 + escore-z do peso ao nascer), modelo 4 (modelo 3 + <u>amamentação</u> ), modelo 5 (modelo 4 + paridade, atividade física e tabagismo materno, idade gestacional e renda familiar).	→ Sobrepeso Modelo 1: RO 1,41 (IC95% 1,13-1,76) Modelo 2: RO 1,30 (IC95% 1,04-1,62) Modelo 3: RO 1,29 (IC95% 1,03-1,62) Modelo 4: RO 1,28 (IC95% 1,02-1,60) Modelo 5: RO 1,29 (IC95% 1,03-1,64) → Obesidade Modelo 1: RO 1,48 (IC95% 1,09 -2,00) Modelo 2: RO 1,20 (IC95% 0,87- 1,65) Modelo 3: RO 1,18 (IC95% 0,86-1,63) Modelo 4: RO 1,16 (IC95% 0,84-1,61) Modelo 5: RO 1,19 (IC95% 0,85-1,67)

Abreviaturas: IMC (índice de massa corporal); RP (razão de prevalência); IC (intervalo de confiança);  $\beta$  (coeficiente de regressão)

Sublinhado: possíveis mediadores utilizados para ajuste.

**Quadro 4 (continuação).** Artigos selecionados sobre a associação entre tipo de parto e fatores de risco cardiometabólicos (n=33).

Autor, Ano e Local	Delineamento Amostra	Metodologia	Fatores de confusão	Resultados (análise ajustada)
<b>Obesidade ou adiposidade</b>				
Goldani et al. (2013) Brasil	Coorte 790 adolescentes com idade entre 10 e 11 e 673 crianças entre 7 e 9 anos	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana <b>Desfecho:</b> Obesidade (IMC $\geq$ percentil 95 de acordo com sexo e idade) e escore z do IMC.	Escolaridade materna ao nascer e no acompanhamento, tabagismo durante a gravidez, <u>amamentação</u> , sexo, peso ao nascer, idade gestacional, tipo de escola, somente em São Luís, peso materno pré-gestacional.	<b>Ribeirão Preto:</b> Obesidade: RP 1,74 (IC95% 1,04-2,92); Escore z do IMC: $\beta$ 0,31 (IC95% 0,11-0,51) <b>São Luís:</b> Obesidade: RP 1,66 (IC95% 0,44-6,33); Escore z do IMC: $\beta$ 0,28 (IC95% 0,08-0,49)
Lin et al. (2013) China	Coorte 7809 crianças e adolescentes com idade entre 3 meses a 13 anos.	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana <b>Desfecho:</b> escore z do IMC (desvios-padrão) de acordo com as curvas da OMS, e excesso de peso (IMC > 25 kg/m <sup>2</sup> ).	Modelo 1 (sexo, idade gestacional, paridade, peso ao nascer, exposição ao fumo, IMC materno, idade materna, local de nascimento da mãe, diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e nascimento hospital) e modelo 2 ( <u>amamentação</u> e posição socioeconômica familiar, educação parental, ocupação e renda familiar per capita).	<b>→ Excesso de peso:</b> Modelo 1: RP 1,00 (IC95% 0,79-1,27) Modelo 2: RP 0,98 (IC95% 0,77-1,25) <b>→ Escore z do IMC:</b> Modelo 1: $\beta$ 0,05 (IC95% -0,02; 0,13) Modelo 2: $\beta$ 0,05 (IC95% - 0,03; 0,14)
Mesquita et al. (2013) Brasil	Coorte 2.063 adultos com idades entre 23 e 25 anos	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana <b>Desfecho:</b> CC ( $\geq$ 90 cm para homens e $\geq$ 80 cm para mulheres), RCE aumentada (> 0,5), RCQ aumentada ( $\geq$ 0,90 para homens e $\geq$ 0,85 para mulheres), PCT e FES aumentadas (percentil >90).	Peso ao nascer, tipo de parto, sexo do recém-nascido, escolaridade materna (anos de estudo), tabagismo materno durante a gravidez (número de cigarros fumados por dia, idade materna e idade gestacional como variável contínua).	<b>→ CC:</b> RP 1,23 (IC95% 1,08–1,40) <b>→ RCE:</b> RP 1,21 (IC95% 1,07–1,37) <b>→ RCQ:</b> RP 1,39 (IC95% 1,13–1,71) <b>→ PCT:</b> RP 1,34 (IC95% 1,03–1,74) <b>→ FES:</b> RP 1,37 (IC95% 1,04–1,80)

Abreviaturas: IMC (índice de massa corporal); RP (razão de prevalência); IC (intervalo de confiança);  $\beta$  (coeficiente de regressão); CC (circunferência da cintura); RCE (razão cintura estatura); RCQ (razão cintura-quadril); PCT (prega cutânea tricípital); FES (prega subescapular).

Sublinhado: possíveis mediadores utilizados para ajuste.

**Quadro 4 (continuação).** Artigos selecionados sobre a associação entre tipo de parto e fatores de risco cardiometabólicos (n=33).

Autor, Ano e Local	Delimitação Amostra	Metodologia	Fatores de confusão	Resultados (análise ajustada)
<b>Obesidade ou adiposidade</b>				
Wang et al. (2013) EUA	Coorte  917 crianças e adolescentes com idade média de 11,5 anos	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana <b>Desfecho:</b> Excesso de peso (percentil de IMC $\geq$ 85 e obesidade (percentil de IMC 95)	Fatores maternos (idade, educação, pobreza, condição de vida, depressão, <u>amamentação</u> e tabagismo durante a gravidez) e fatores da criança (sexo, etnia, peso ao nascer e tempo total de TV).	→ Total: Excesso de peso: RP 1,86 (IC95% 1,27–2,73); Obesidade: RP 1,87 (IC95% 1,19–2,95) → Meninos: Excesso de peso: RP 1,78 (IC95% 1,01–3,12); Obesidade: RP 2,58 (IC95% 1,36–4,88) → Meninas: Excesso de peso: RP 1,99 (IC95% 1,17–3,39); Obesidade: RP 1,41 (IC95% 0,72–2,76)
Li et al. (2014) China	Coorte  181.380 crianças entre 3 e 7 anos	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana <b>Desfecho:</b> excesso de peso (de acordo com os pontos de corte do IMC da International Obesity Task Force)	Idade materna, altura e peso no pré-natal, IMC pré-gestacional, ganho de peso durante gestacional, educação, ocupação, paridade e suplementação com ácido fólico, sexo, duração do nascimento, PN, IG e idade no acompanhamento.	→ Parto cesáreo sem pedido materno: RP 1,12 (IC95% 1,08-1,18) → Parto cesáreo a pedido materno: RP 1,18 (IC95% 1,00–1,41)
Bammann et al. (2014) Multicêntrico	Caso controle  1.024 crianças entre 2 e 9 anos	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana <b>Desfecho:</b> excesso de peso (de acordo com os pontos de corte do IMC da International Obesity Task Force)	Modelo 1 (IMC materno, ganho de peso gestacional, <u>início da amamentação</u> ), modelo 2 (modelo 1 + nível de escolaridade dos pais).	→ Modelo 1: RP 1,38 (IC95% 1,10–1,74) → Modelo 2: RP 1,17 (IC95% 0,87-1,57)

Abreviaturas: IMC (índice de massa corporal); RP (razão de prevalência); RO (razão de odds); IC (intervalo de confiança); PN (peso ao nascer); IG (idade gestacional).

Sublinhado: possíveis mediadores utilizados para ajuste.

**Quadro 4 (continuação).** Artigos selecionados sobre a associação entre tipo de parto e fatores de risco cardiometabólicos (n=33).

Autor, Ano e Local	Tipo de estudo Amostra	Metodologia	Fatores de confusão	Resultados (análise ajustada)
<b>Obesidade ou adiposidade</b>				
<i>Pei et al.</i> (2014) Alemanha	Coorte 1.734 com 2 anos, 1.244 com 6 anos e 1170 com 10 anos	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana <b>Desfecho:</b> sobrepeso (percentil de IMC $\geq 85$ e $<95$ ), obesidade (percentil de IMC $\geq 95$ ) e escore z de IMC.	Modelo 1 (bruto), modelo 2 (educação parental, cidade de recrutamento, PN, idade gestacional e circunferência da cabeça) e modelo 3 (idade materna, IMC pré-gestacional e tabagismo materno durante a gravidez).	→ Cesariana esteve associada apenas com obesidade aos 2 anos (RO 1,68; IC95% 1,10-2,58). → 6 anos: RO 1,49 (IC95% 0,55-4,05) → 10 anos: RO 1,16 (IC95% 0,59-2,29)
<i>Salehi-Abargouei et al.</i> (2014) Irã	Transversal 635 entre 6 a 12 anos	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana <b>Desfecho:</b> obesidade geral (excesso de peso IMC entre o percentil 85 e $<95$ , obesidade percentil de IMC $\geq 95$ ) e obesidade abdominal (circunferência da cintura $\geq$ percentil 90).	Modelo 1 (idade e sexo), modelo 2 (modelo 1 + peso ao nascer, tempo de gestação, ordem de nascimento, nascimentos múltiplos, <u>amamentação</u> , início da alimentação complementar e atividade física), modelo 3 (modelo 2 + idade materna e exposição ao fumo), modelo 4 (modelo 3 + status econômico, tamanho da família, escolaridade dos pais e obesidade) e modelo 5 (modelo 4 + consumo de energia).	→ Obesidade geral: Modelo 1: RO 2,15 (IC95% 1,30-2,55) Modelo 2: RO 2,46 (IC95% 1,30-4,63) Modelo 3: RO 2,45 (IC95% 1,30-4,64) Modelo 4: RO 2,45 (IC95% 1,03-5,84) Modelo 5: RO 4,02 (IC95% 1,09-14,87) → Obesidade abdominal: Modelo 1: RO 1,75 (IC95% 1,07-2,85) Modelo 2: RO 1,92 (IC95% 1,03-3,58) Modelo 3: RO 1,86 (IC95% 0,99-3,49) Modelo 4: RO 1,96 (IC95% 0,82-4,69) Modelo 5: RO 1,28 (IC95% 0,40-4,07)
<i>Mueller et al.</i> (2015) EUA	Coorte 436 crianças com 7 anos	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana <b>Desfecho:</b> obesidade (percentil de IMC $\geq 95$ ), escore z de IMC, circunferência da cintura (cm), e % GC.	Modelo 1 (sexo, PN, idade e etnia materna, IMC pré-gestacional, recebimento de assistência pública durante a gravidez e uso de antibiótico pré-natal ou no parto) e modelo 2 ( <u>amamentado no primeiro ano</u> ).	→ Modelo 1: RO 1,43 (IC95% 1,06, 1,92) → Modelo 2: RP 1,46 (IC95% 1,08, 1,98) → Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre cesariana e escore z de IMC ( $\beta$ 0,22; IC95% -0,02, 0,46), circunferência da cintura ( $\beta$ 1,35; IC95% -0,82, 3,50) e gordura corporal ( $\beta$ 1,04; -0,33, 2,41).

Abreviaturas: IMC (índice de massa corporal); RO (razão de odds); IC (intervalo de confiança);  $\beta$  (coeficientes); PN (peso ao nascer).

Sublinhado: possíveis mediadores utilizados para ajuste.

**Quadro 4 (continuação).** Artigos selecionados sobre a associação entre tipo de parto e fatores de risco cardiometabólicos (n=33).

Autor, Ano e Local	Delineamento Amostra	Metodologia	Fatores de confusão	Resultados (análise ajustada)
<b>Obesidade ou adiposidade</b>				
Portela et al. (2015) Brasil	Coorte  672 crianças com 6 anos	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana <b>Desfecho:</b> sobrepeso ou obesidade (escore z de IMC +1 DP)	Escolaridade materna, idade materna, renda familiar, trabalho materno, IMC pré-gestacional, sexo, peso ao nascer, idade gestacional, atividade física na escola, atividades sedentárias, esportes na escola, jogos, andar de bicicleta e compra de lanches na escola.	→ RP 1,98 (IC95% 1,14 – 3,50)
Rutayisire et al. (2016) China	Transversal  8.900 crianças entre 3 e 6 anos	<b>Exposição:</b> parto vaginal, cesariana eletiva e não eletiva. <b>Desfecho:</b> sobrepeso (percentil de IMC ≥ 85 e <95 por idade e sexo), obesidade (percentil de IMC 95 para idade e sexo)	Sexo, idade da criança, peso ao nascer, idade gestacional, <u>duração da amamentação</u> , ganho de peso gestacional, tabagismo, etilismo materno, idade materna, IMC pré-gestacional, nível de escolaridade materna, idade, escolaridade, tabagismo, etilismo e IMC paterno e renda familiar.	→ Excesso de peso: Cesariana eletiva: RO 1,35 (IC95% 1,12–1,63) Cesariana não eletiva: RO 1,19 (IC95% 1,01–1,40) → Obesidade: Cesariana eletiva: RO 1,25 (IC95% 1,05–1,49) Cesariana não eletiva: RO 1,32 (IC95% 1,13–1,53)
Yuan et al. (2016) EUA	Coorte  22.068 entre 9 a 14 anos; entre 20 a 28 anos	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana <b>Desfecho:</b> obesidade < 18 anos (IMC de acordo com os pontos de corte da Força Tarefa Internacional para Obesidade) e obesidade para > de 18 anos (IMC ≥ 30 kg / m <sup>2</sup> ).	Idade materna no parto, raça (branco, outro), IMC pré-gestacional, diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, sexo, ano de nascimento, idade gestacional no parto, cesárea anterior, ordem de nascimento, peso ao nascer, tabagismo pré-gravidez e região de residência ao nascer.	→ Geral: RO 1,64 (1,08, 2,48) → 9-18 anos: RO 1,67 (1,01, 2,76) → 19-28 anos: RO 1,72 (0,89, 3,32)

Abreviaturas: IMC (índice de massa corporal); RP (razão de prevalência); RO (razão de odds); IC (intervalo de confiança).

Sublinhado: possíveis mediadores utilizados para ajuste.

**Quadro 4 (continuação).** Artigos selecionados sobre a associação entre tipo de parto e fatores de risco cardiometabólicos (n=33).

Autor, Ano e Local	Delineamento Amostra	Metodologia	Fatores de confusão	Resultados (análise ajustada)
<b>Obesidade ou adiposidade</b>				
Barros, A. et al. (2017) Brasil	Coorte 3317 com 6 anos, 3961 com 18 anos e 3607 com 30 anos	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana <b>Desfecho:</b> índice de massa gorda, aos 6 e 18 anos escores z de IMC (para idade usando a referência de crescimento da OMS), aos 30 anos (escore z do IMC, dividindo o peso da escala BODPOD (kg) pelo quadrado da altura (m)) e altura (cm).	Modelo 1 (posição econômica ao nascer, escolaridade e cor da pele materno, modo de pagamento do parto), modelo 2 (modelo 1 + IMC da mãe três meses após o nascimento (linear e quadrático) aos 6 anos, IMC pré-gestacional aos 18 anos, IMC pré-gestacional da mãe (linear e quadrática) aos 30 anos, paridade, idade da mãe ao nascer e tabagismo durante a gravidez) e modelo 3 aos 6 e 18 anos (modelo 2 + peso ao nascer e comprimento ao nascer), modelo 3 aos 30 anos (modelo 2 + peso ao nascer (o comprimento ao nascer não está disponível para esta coorte).	→ Nas coortes de 1993 e 2004, e nos homens da coorte de 1982, a forte associação observada no modelo bruto tornou-se nula após o ajuste para fatores de confusão, especialmente IMC materno pré-gestacional e características socioeconômicas. → Entre as mulheres na coorte de 1982, a cesariana permaneceu associada ao escore-z do IMC ( $\beta$ 0,15; IC95% 0,03-0,28) e ao índice de massa gorda ( $\beta$ 0,82; IC95% 0,32-1,32), mesmo após o ajuste para fatores de confusão.
Chen et al. (2017) China	Coorte 19.721 crianças com 5 anos	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana <b>Desfecho:</b> obesidade (IMC estabelecido pelo Departamento de Promoção da Saúde de Taiwan para crianças pré-escolares)	Idade gestacional, sexo, filho primogênito, idade materna no nascimento, escolaridade materna e renda familiar.	→ RO 1,13 (IC95% 1,04-1,24)
Liang et al. (2017) China	Transversal 45.608 crianças e adolescente entre 7 e 16 anos	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana <b>Desfecho:</b> sobrepeso (escore Z de 1 DP a <2 DP) e obesidade (escore Z $\geq$ 2 DP) de acordo com os Padrões de Crescimento Infantil da Organização Mundial de Saúde.	Peso ao nascer, idade gestacional, idade materna no parto, escolaridade materna, escolaridade paterna, região, sexo e ano de nascimento	→ Sobrepeso: RP 1,21 (IC95% 1,15, 1,27) → Obesidade: RP 1,51 (IC95% 1,42, 1,61)

Abreviaturas: IMC (índice de massa corporal); RP (razão de prevalência); RO (razão de odds); IC (intervalo de confiança).

Sublinhado: possíveis mediadores utilizados para ajuste.

**Quadro 4 (continuação).** Artigos selecionados sobre a associação entre tipo de parto e fatores de risco cardiometabólicos (n=33).

Autor, Ano e Local	Delineamento amostra	Metodologia	Fatores de confusão	Resultados (análise ajustada)
<b>Obesidade ou adiposidade</b>				
Smithers et al. (2017) Canadá	Coorte  4891 crianças com idade entre 3 e 6 anos	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana eletiva <b>Desfecho:</b> escores z de peso para idade, escore z de estatura para idade e escore Z de IMC para idade	Idade materna, cuidados e consultas pré-natais, condições médicas durante a gravidez (asma como marcador de doença crônica, diabetes, hipertensão), tabagismo na gestação, idade gestacional, PN para a idade gestacional (escore z), estado conjugal materno, etnia materna, ocupação materna, indicador socioeconômico do bairro e residência própria.	→ Peso para idade: $\beta$ 0,37 (IC95% -0,20, 0,93) → Estatura para idade: $\beta$ 0,27 (IC95% -0,35, 0,89) → IMC para idade: $\beta$ 0,12 (IC95% -0,23, 0,46)
Vinding et al. (2017) Dinamarca	Coorte  673 crianças com até 5 anos e 393 com até 13 anos	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana <b>Desfecho:</b> IMC e % de gordura	Idade até medida do IMC, sexo, paridade, idade da mãe, peso ao nascer para a idade gestacional e <u>duração da amamentação exclusiva</u> , na corte de 2010 foi utilizada o IMC pré-gestacional.	IMC 5 anos: $\beta$ 0,41 (IC 95% 0,12-0,69) IMC 13 anos: $\beta$ 0,16 (IC 95% -0,11-0,68) Meta-análise: $\beta$ 0,37 (IC 95%, 0,14-0,60)
Cai et al. (2018) Singapura	Coorte  727 crianças com 12 meses de idade	<b>Exposição:</b> parto vaginal, cesariana eletiva e cesariana de emergência <b>Desfecho:</b> risco de sobrepeso (escore Z de IMC para idade > 1 DP e $\leq$ 2 DP) e sobrepeso (escore Z de IMC para idade < 2 DP).	Modelo 2 (etnia, idade materna no parto, nível de escolaridade materna, paridade, IMC pré-gestacional, tabagismo passivo ou ativo na gestação, distúrbios hipertensivos na gestação, diabetes gestacional, peso ao nascer e sexo) e modelo 3 (modelo 2 + uso de antibióticos intraparto e <u>alimentação infantil nos primeiros 6 meses</u> )	→ Modelo 2: Cesariana de emergência: RO 0,93 (IC95% 0,53-1,62); Cesariana eletiva: RO 2,05 (IC95% 1,08-3,90) → Modelo 3: Cesariana de emergência: RO 0,95 (IC95% 0,54-1,68); Cesariana eletiva: RO 2,02 (IC95% 1,05-3,89)

Abreviaturas: IMC (índice de massa corporal); RP (razão de prevalência);  $\beta$  (coeficiente de regressão); RO (razão de odds); IC (intervalo de confiança).

Sublinhado: possíveis mediadores utilizados para ajuste.

**Quadro 4 (continuação).** Artigos selecionados sobre a associação entre tipo de parto e fatores de risco cardiometabólicos (n=33).

Autor, Ano Local	Delineamento Amostra	Metodologia	Fatores de confusão	Resultados (análise ajustada)
<b>Obesidade ou adiposidade</b>				
Chu et al. (2018) China	Transversal 13.724 crianças e adolescentes com idade entre 5 e 13 anos	<b>Exposição:</b> parto vaginal, cesariana, cesariana sem indicações, cesariana para complicações fetais e cesariana para complicações maternas. <b>Desfecho:</b> Excesso de peso (p/ meninos percentil de IMC $\geq$ 82,0 e p/ as meninas $\geq$ 87,4), obesidade (p/ meninos percentil de IMC $\geq$ 96,3 e p/ meninas $\geq$ 98,0) e RCE $>$ 0,46.	Renda, escolaridade materna e paterna, PN, idade gestacional, reanimação do recém-nascido, história de diabetes gestacional, <u>alimentação após o nascimento</u> , história de tabagismo passivo e sexo.	→ Excesso de peso: Sem indicações: RP 1,24 (IC95% 1,05-1,47) Por complicações fetais: RP 1,26 (IC95% 1,07-1,47) Complicações maternas: RP 1,14 (IC95% 0,76-1,71) → Obesidade: Sem indicações: RP 1,43 (IC95% 1,19-1,72) Complicações fetais: RP 1,37 (IC95% 1,14-1,64) Complicações maternas: RP 1,61 (IC95% 1,08-2,40) → RCE: Sem indicações: RP 1,30 (IC95% 1,13-1,50) Complicações fetais: RP 1,37 (IC95% 1,20-1,58) Complicações maternas: RP 1,10 (IC95% 0,79-1,54)
Lavin, Preen (2018) Vietnã	Coorte 1937 crianças com 8 anos	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana. <b>Desfecho:</b> excesso de peso, obesidade e excesso de peso ou obesidade.	IMC pré-gestacional, <u>amamentação</u> , localização geográfica, paridade, sexo da criança, PN, alimentação da criança nas últimas 24hs, índice de riqueza, educação da criança.	Excesso de peso: RO 1,8 (IC95% 1,03-3,2) Obesidade: RO 2,2 (IC95% 1,2-4,0) Excesso de peso ou obesidade: RO 2.1 (IC95% 1,3-3,3)
Bar-Meir et al. (2019) Israel	Coorte 11.001 adolescentes com 17 anos de idades	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana <b>Desfecho:</b> excesso de peso ou obesidade (IMC $\geq$ 25kg/m <sup>2</sup> ).	Modelo 1 (educação, renda e etnia materna, e sexo da criança); modelo 2 (diabetes gestacional, gravidez múltipla, ordem de nascimento, idade materna no parto, tabagismo durante a gravidez, parto prematuro e pós-termo, PN e cesariana anterior)	→ Modelo 1: RO 1,42 (IC95% 1,16–1,74) → Modelo 2: RO 1,44 (IC95% 1,14–1,82)

Abreviaturas: IMC (índice de massa corporal); RCE (razão cintura estatura); PN (peso ao nascer); RP (razão de prevalência); RO (razão de odds); IC (intervalo de confiança).

Sublinhado: possíveis mediadores utilizados para ajuste.

**Quadro 4 (continuação).** Artigos selecionados sobre a associação entre tipo de parto e fatores de risco cardiometabólicos (n=33).

Autor, Ano e Local	Delimitação Amostra	Metodologia	Fatores de confusão	Resultados (análise ajustada)
<b>Fatores de risco cardiometabólicos</b>				
Morley et al. (2000) Reino Unido	Coorte 166 crianças entre 7 e 8 anos de idade	<b>Exposição:</b> parto vaginal espontâneo, parto vaginal com fórceps e cesárea eletiva. <b>Desfecho:</b> média da PAS e PAD.	Sexo, idade gestacional, idade, <u>peso e altura da criança</u> (no acompanhamento).	Não foi observada associação entre pressão arterial e tipo de parto. <b>PAS:</b> cesárea eletiva (102,8; DP 10,3), vaginal espontâneo (100,2; DP 7,3) e vaginal c/ fórceps (101,1; DP 6,4). <b>PAD:</b> cesárea eletiva (55,7; DP 7,4), vaginal espontâneo (53,3; DP 7,0) e vaginal c/ fórceps (55,5; DP 5,7).
Horta et al. (2013) Brasil	Coorte 3914 adultos com 18 e 23 anos de idade.	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana <b>Desfecho:</b> PAS (mmHg) e PAD (mmHg), PAM + 2/3 PAD em mmHg), glicemia ao acaso (mg/dl), HDL (mg/dl), Log-triglicerídeos (mg/dl), log PCR, CC (cm), IMC (kg/m <sup>2</sup> ), massa gorda (kg/m <sup>2</sup> ) e massa magra (kg/m <sup>2</sup> ).	Renda familiar e escolaridade materna ao nascer, índice de bens domésticos na infância, cor da pele materna, ordem de nascimento, idade materna, peso materno pré-gestacional, altura materna, tabagismo materno durante a gravidez, peso ao nascer e renda familiar no início da idade adulta.	→ Pressão arterial sistólica ( $\beta$ 1,15; IC95% 0,05-2,25), IMC ( $\beta$ 0,40; IC95% 0,08-0,71), log triglicerídeos ( $\beta$ 1,01; IC95% 0,97; 1,05) e log PCR ( $\beta$ 1,02; IC95% 0,92; 1,13), foram maiores entre os indivíduos que nasceram por cesariana. No entanto, PAD ( $\beta$ 0,63; IC95% -0,21;1,47), PAM ( $\beta$ 0,80; IC95% -0,08;1,68), glicemia ( $\beta$ -0,02; IC95% -1,22; 1,18), HDL ( $\beta$ -0,96; IC95% -1,96; 0,04), circunferência da cintura ( $\beta$ 0,60; IC95% -0,18; 1,38) não foram associados ao tipo de parto.
Haji et al. (2014) Canadá	Coorte 104 crianças com 1 ano	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana <b>Desfecho:</b> escore z do IMC, soma das pregas cutâneas (mm), glicose e insulina em jejum (mmol), colesterol total (mmol), LDL (mmol), HDL (mmol), triglicerídeos (mmol), PCR (mg), leptina (ng) e adiponectina ug).	Idade, sexo e etnia da criança, e duração da <u>amamentação exclusiva</u> .	→ Não houve diferenças entre cesariana em relação à média de IMC, soma de dobras cutâneas, glicemia de jejum, resistência à insulina, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicerídeos, PCR, leptina e adiponectina.

Abreviaturas: PAS (pressão arterial sistólica); PAD (pressão arterial diastólica); PAM (pressão arterial média); CC (circunferência da cintura); PCR (proteína C-reativa); IMC (índice de massa corporal);  $\beta$  (coeficiente de regressão); IC (intervalo de confiança).

Sublinhado: possíveis mediadores utilizados para ajuste.

**Quadro 4 (continuação).** Artigos selecionados sobre a associação entre tipo de parto e fatores de risco cardiometabólicos (n=33).

Autor, Ano e Local	Delineamento Amostra	Metodologia	Fatores de confusão	Resultados (análise ajustada)
<b>Fatores de risco cardiometabólicos</b>				
<i>Bernardi et al.</i> (2015) Brasil	Coorte  2063 adultos com idade entre 23 e 25 anos	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana <b>Desfecho:</b> colesterol (mg/dl), HDL (mg/dl), LDL (mg/dl), triglicerídeos (mg/dl), glicose (mg/dl), insulina (mg/dl), IMC (kg/m <sup>2</sup> ).	Escolaridade materna ao nascer, idade materna no parto, tabagismo materno durante a gestação, PN, sexo e paridade.	→ Cesariana esteve associada apenas com o IMC ( $\beta$ 0,12; IC95% 0,01, 0,03), não havendo diferença com relação à colesterol, HDL, LDL, triglicerídeos, glicose e insulina.
<i>Pluymen et al.</i> (2016) Holanda	Coorte  2641 crianças e adolescentes com idade entre 4 e 16 anos.	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana <b>Desfecho:</b> excesso de peso (IMC de acordo com idade e sexo), escore z da PAS e PAD.	Sexo, PN, idade gestacional, idade materna no parto, tabagismo materno durante a gravidez, IMC pré-gestacional, ganho de peso gestacional e escolaridade materna.	→ Excesso de peso: RO 1,52 (IC95% 1,18, 1,96) → Não foram encontradas diferenças significativas entre cesariana e escore z de PAS ( $\beta$ 0,11; IC95% -0,04, 0,26) e escore z de PAD ( $\beta$ -0,00 ; IC95% -0,09, 0,10).
<i>Hansen et al.</i> (2018) Dinamarca	Coorte  695 adultos com 20 anos de idade	<b>Exposição:</b> parto vaginal e cesariana <b>Desfecho:</b> excesso de peso (IMC $\geq$ 25kg/m <sup>2</sup> ), insulina, leptina, adiponectina, triglicerídeos, colesterol total, HDL, LDL, apolipoprotéina B e A, PAS e PAD.	Excesso de peso: modelo 1 (IMC pré-gestacional), modelo 2 (modelo 1 + idade materna, paridade, educação, tabagismo, sexo, PN, idade gestacional, pré-eclâmpsia e diabetes gestacional). Fatores de risco cardiometabólicos: IMC materno pré-gestacional, idade materna, pré-eclâmpsia e gestacional diabetes.	→ Excesso de peso ou obesidade: Modelo 1: RO 1,94 (IC95% 1,02-3,70) Modelo 2: RO 2,17 (IC95% 1,10-4,27) → Fatores de risco cardiometabólicos: Insulina: $\beta$ 0,7 (IC95% -14,6; 18,7) Leptina: $\beta$ 73,1 (IC95% 5,9; 183,1) Adiponectina: $\beta$ 10,9 (IC95% -4,0; 28,1) Triglicerídeos: $\beta$ 3,7 (IC95% -11,4; 21,4) Colesterol total: $\beta$ 8,5 (IC95% 1,1; 16,5) HDL: $\beta$ 5,0 (IC95% -2,9; 13,5) LDL: $\beta$ 12,6 (IC95% 1,0; 25,5) Apolipoprotéina B: $\beta$ 0,08 (IC95% 0,03; 0,15) Apolipoprotéina A: $\beta$ 0,04 (IC95% -0,05; 0,13) PAS: $\beta$ -1,85 (IC95% -5,15; 1,44) PAD: $\beta$ 0,44 (IC95% -2,02; 2,90)

Abreviaturas: PAS (pressão arterial sistólica); PAD (pressão arterial diastólica); IMC (índice de massa corporal); PN (peso ao nascer); RO (razão de odds);  $\beta$  (coeficiente de regressão); IC (intervalo de confiança).

### 3. Justificativa

O Brasil, assim como outros países, enfrenta uma epidemia de cesarianas, denominada, segundo a OMS, de “epidemia cirúrgica”, pois representa mais da metade dos partos (WHO, 2015). Aproximadamente 90% dos partos no sistema privado são cesarianas; da mesma forma, altas prevalências de parto cesáreo também têm sido relatadas no sistema público de saúde (DOMINGUES et al., 2014).

A cesariana realizada por indicação médica pode diminuir a morbimortalidade materna e perinatal. Contudo, quando a gestante ou o feto não enfrentam problemas importantes, não existem evidências de que a cesárea seja benéfica (WHO, 2015). Os impactos em curto prazo da cesariana já estão descritos na literatura, mas as consequências em longo prazo sobre o capital humano e os fatores metabólicos de risco cardiovascular têm sido pouco explorada.

A escolaridade, a renda e a inteligência, componentes do capital humano, são importantes determinantes dos resultados de saúde do indivíduo (CALVIN et al., 2011). Assim como os fatores metabólicos de risco cardiovascular, como pressão arterial, glicemia, colesterol e suas frações, entre outros, que estão associados ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), consideradas como a principal causa de morte no mundo (EZZATI et al., 2015).

Portanto, é importante avaliar o efeito em longo prazo do tipo de parto nesses desfechos. Pois, de acordo com a revisão de literatura, nenhum estudo avaliou como desfecho outros indicadores do capital humano, como renda e escolaridade. Além disso as consequências do tipo de parto sobre o desempenho em testes de inteligência não foram avaliadas em um prazo mais longo, como a idade adulta.

Poucos estudos também avaliaram a associação com os fatores metabólicos de risco cardiovascular, e a maioria dos estudos foram realizados em países de média e alta renda. Além disso, apresentaram algumas limitações metodológicas como não ajustar para variáveis econômicas. Então, observa-se importantes lacunas e limitações nos estudos, entre elas, falta de estudos na fase adulta, diferenças nos métodos para avaliar os desfechos, bem como falhas nas estratégias analíticas.

Dessa forma, a natureza prospectiva das coortes de Pelotas, permite que essas associações sejam avaliadas com dados coletados mais próximos ao seu acontecimento, reduzindo os erros de mensuração, de classificação e confundimento residual. Além de que, ao estudar dados de diferentes coortes, se aumenta o tamanho de amostra, aumentando o poder e fornece estimativas mais precisas.

#### 4. Marco teórico

---

O atual perfil epidemiológico das cesarianas no Brasil, assim como em outros países, é preocupante. Se por um lado a cesariana por indicação médica é um procedimento cirúrgico que pode salvar a vida tanto da mãe quanto a do filho (WHO, 2015), por outro lado há evidências de que os recém-nascidos por cesariana são diferentes quanto a condições hormonais, físicas, bacterianas e médicas, o que pode alterar a fisiologia neonatal (SANDALL et al., 2018).

Como descrito anteriormente, estudos têm relatado os efeitos em longo prazo desse procedimento, entre eles o maior risco para o desenvolvimento de fatores de risco cardiometabólicos (HORTA e al., 2013; BERNARDI et al., 2015), e com indicadores do capital humano, como menor desempenho escolar, e desempenho em testes de inteligência (POLIDANO; ZHU; BORNSTEIN, 2017; CURRAN et al., 2017).

Os possíveis fatores que explicam o efeito do tipo de parto no capital humano na vida adulta estão apresentados no modelo teórico (Figura 3). Na Figura 4 são apresentados os determinantes relacionados aos fatores metabólicos de risco cardiovascular.

Os determinantes distais estão relacionados tanto com o tipo de parto quanto com os desfechos, podendo ser considerados como possíveis fatores de confusão. Entre eles, destacam-se os fatores demográficos, econômicos, comportamentais e nutricionais materno, assim como características do recém-nascido.

A renda, escolaridade e IMC pré-gestacional materno destacam-se entre os fatores de confusão. A renda e a escolaridade materna estão associadas com a prevalência de parto cesáreo (BARROS, A. et al., 2011) e o desempenho em teste de inteligência, enquanto para os fatores metabólicos de risco cardiovascular a associação é em direção inversa (BALLON et al., 2018). Quanto maior o IMC pré-gestacional, maior é o risco para desenvolver morbidades na gestação e por consequência maior risco de parto cesáreo (PATEL; PETERS; MURPHY, 2005). O excesso de peso materno está associado a atraso no desenvolvimento infantil (STEPHENSON et al., 2018). Além disso, filhos de mães com sobrepeso e/ou obesidade na gestação apresentam maior risco de obesidade na infância e na vida adulta (GAILLARD, 2015), assim como maior risco de alteração no perfil lipídico, glicêmico e na pressão arterial na idade adulta (REYNOLDS et al., 2013).

Fatores intermediários como microbiota, amamentação e obesidade são considerados mediadores da associação do tipo de parto com ambos desfechos. Como mencionado na introdução, a microbiota é um dos mecanismos que explica essa relação, pois observa-se menor diversificação bacteriana intestinal nas crianças nascidas de cesariana em relação as de parto vaginal (NEU; RUSHING, 2011; BÄCKHED et al., 2015). A colonização bacteriana de crianças nascidas de parto vaginal é realizada pelo contato com a flora vaginal materna ao passar pelo canal do parto (NEU; RUSHING, 2011; BÄCKHED et al., 2015). Ao contrário das crianças nascidas de cesariana, em que a colonização bacteriana será realizada no contato com as superfícies do hospital, com a pele da mãe e posteriormente a amamentação (PENDERS et al., 2006; BÄCKHED et al., 2015). Assim, crianças nascidas de parto cesáreo apresentam menores contagens de Bifidobacteria e maior contagem de Clostridium difficile, resultando em diferenças na composição a longo prazo da microbiota intestinal (PENDERS et al., 2006; BÄCKHED et al., 2015).

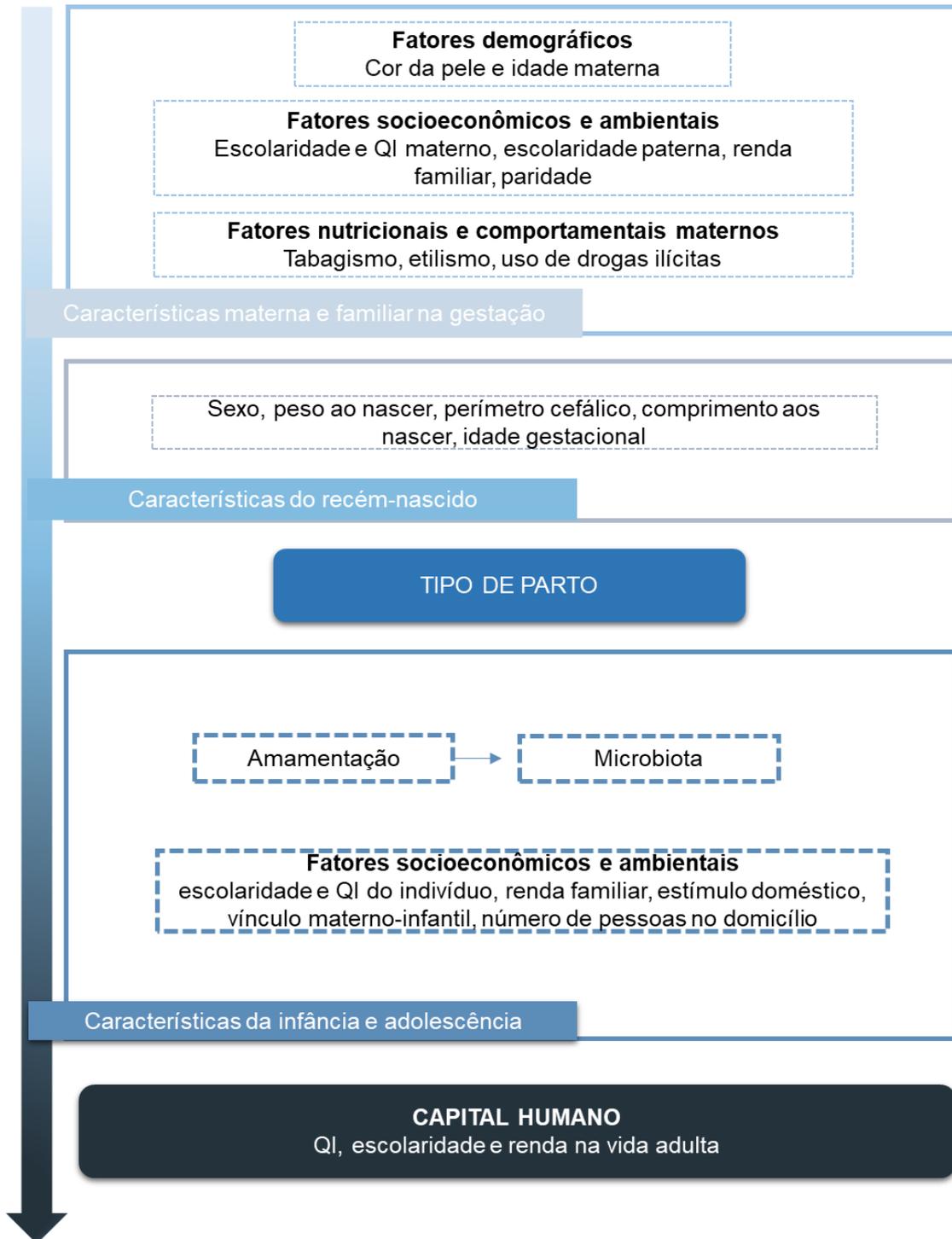
Alguns estudos relataram efeito da microbiota intestinal na memória, humor e estresse, que estão relacionados a efeitos cognitivos, no entanto, os impactos no desenvolvimento infantil ainda não foram comprovados (CRYAN; DINAN 2012; GALLAND, 2014). Quanto aos efeitos nos fatores de risco cardiometabólicos, a microbiota afeta algumas vias metabólicas desde o nascimento até a fase adulta, favorecendo o acúmulo de ácidos graxos, o aumento da adiposidade corporal, o estímulo de citocinas inflamatórias e indução da resistência à insulina, acarretando pior perfil cardiometabólico (MORAES et al., 2014).

Com relação à amamentação, mulheres que tiveram parto por cesariana têm menor probabilidade de amamentar ou de iniciar precocemente a amamentação (HOBBS et al, 2016). A amamentação está diretamente relacionada com o desempenho em testes de inteligência e capital humano (VICTORA et al, 2015; HORTA; DE MOLA; VICTORA, 2015a). Além disso, crianças amamentadas apresentam menor risco de obesidade (HORTA; DE MOLA; VICTORA, 2015b) e diabetes tipo 2 (HORTA; LIMA, 2019). O efeito benéfico da amamentação se deve possivelmente ao fato de que o leite materno é rico em ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa, como o ácido araquidônico e o docosahexaenóico (KOLETZKO et al., 2001), que estão associados ao melhor desenvolvimento do cérebro (ISAACS et al, 2010) e menor resistência à insulina

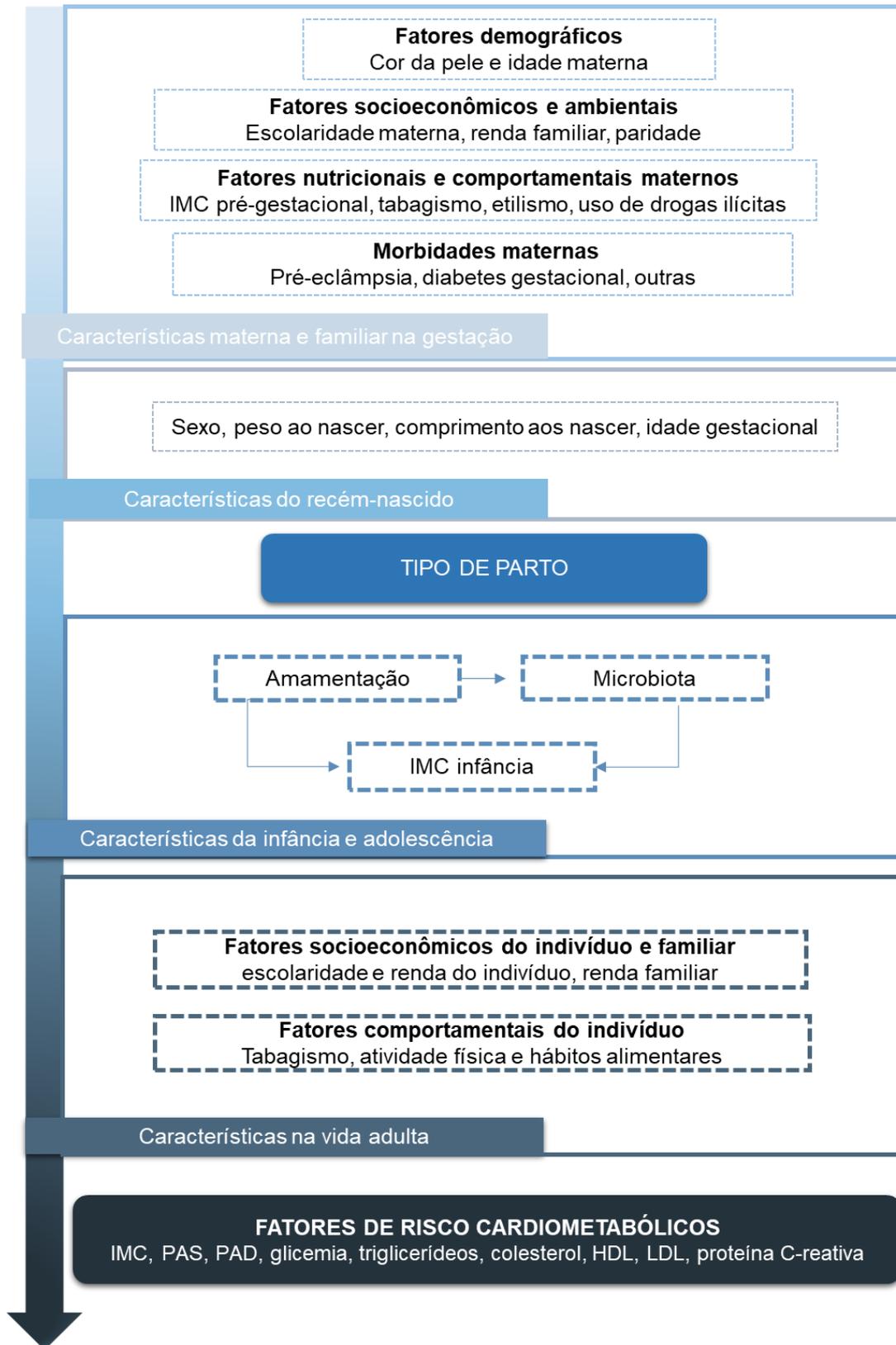
(BAUR et al., 1998). Além disso, as mães que amamentam proporcionam um ambiente cognitivamente estimulante para os filhos (DER; BATTY; DEARY, 2006).

No que se refere à obesidade como mediador, estudos apontam maior risco de sobrepeso e/ou obesidade na infância e adolescência naqueles nascidos de cesariana (GOLDANI et al., 2013; YUAN et al, 2016; BAR-MEIR et al., 2019). A obesidade está relacionada com maior resistência à insulina, intolerância à glicose, dislipidemia e hipertensão arterial (MORAES et al., 2014), acarretando pior perfil cardiometabólicos na fase adulta.

Em relação aos determinantes proximais, estão os fatores socioeconômicos, demográficos e comportamentais que acompanham o indivíduo da infância até a fase adulta, refletindo diretamente nos desfechos.



**FIGURA 3.** Modelo teórico da relação tipo de parto e capital humano.



**FIGURA 4.** Modelo teórico da relação entre tipo de parto e fatores metabólicos de risco cardiovascular.

## 5. Objetivos

---

### 5.1. Objetivo geral

---

Avaliar o efeito do tipo de parto sobre o capital humano e fatores metabólicos de risco cardiovascular no início da idade adulta, entre indivíduos pertencentes às Coortes de Nascimentos de Pelotas de 1982 e 1993.

### 5.2. Objetivos específicos

---

#### ***Artigo 1. Associação entre cesariana e QI: revisão sistemática e metanálise***

- ✓ Identificar estudos que tenham avaliado a associação entre tipo de parto e QI
- ✓ Estimar a medida combinada da associação entre tipo de parto e QI

#### ***Artigo 2. Cesariana e capital humano na idade adulta: Coortes de Nascimentos de Pelotas de 1982 e 1993***

- ✓ Avaliar a associação do tipo de parto com QI, renda e escolaridade na vida adulta.
- ✓ Avaliar o efeito indireto do tipo de parto sobre QI, considerando a amamentação como mediador.
- ✓ Avaliar o efeito indireto do tipo de parto sobre escolaridade, considerando como mediadores a amamentação e o QI.
- ✓ Avaliar o efeito indireto do tipo de parto sobre a renda, considerando como mediadores a amamentação, o QI e a escolaridade.

#### ***Artigo 3. Cesariana e fatores metabólicos de risco cardiovascular em adultos das Coortes de Nascimentos de Pelotas de 1982 e 1993***

- ✓ Avaliar a associação entre tipo de parto e os seguintes fatores metabólicos de risco cardiovascular: circunferência da cintura, glicemia, colesterol total, colesterol LDL e HDL, pressão arterial e proteína C-reativa.
- ✓ Avaliar o efeito indireto do tipo de parto sobre os fatores citados acima, considerando como mediadores, a amamentação e a obesidade na infância e adolescência.

## 6. Hipóteses

---

- ✓ A estimativa combinada do QI no estudo de revisão será menor nas crianças nascidas de cesariana.
- ✓ A cesariana estará associada negativamente com QI, renda e escolaridade.
- ✓ A cesariana estará associada positivamente com os seguintes fatores metabólicos de risco cardiovascular: pressão arterial e colesterol total.
- ✓ A amamentação e a obesidade na infância capturarão parte da associação entre tipo de parto e os desfechos estudados.

## **7. Metodologia**

---

Inicialmente serão descritas as metodologias dos estudos originais, que utilizarão dados da Coorte de 1982 e 1993. A seguir descreverei a metodologia do estudo de revisão.

### **7.1. Delineamento do estudo**

Serão utilizados dados das Coortes de Nascimentos de 1982 e 1993 da cidade de Pelotas, RS.

### **7.2 População em estudo**

Indivíduos nascidos em hospitais de Pelotas nos anos de 1982 e 1993, cuja família residia na zona urbana da cidade.

### **7.3 Critérios de inclusão do estudo**

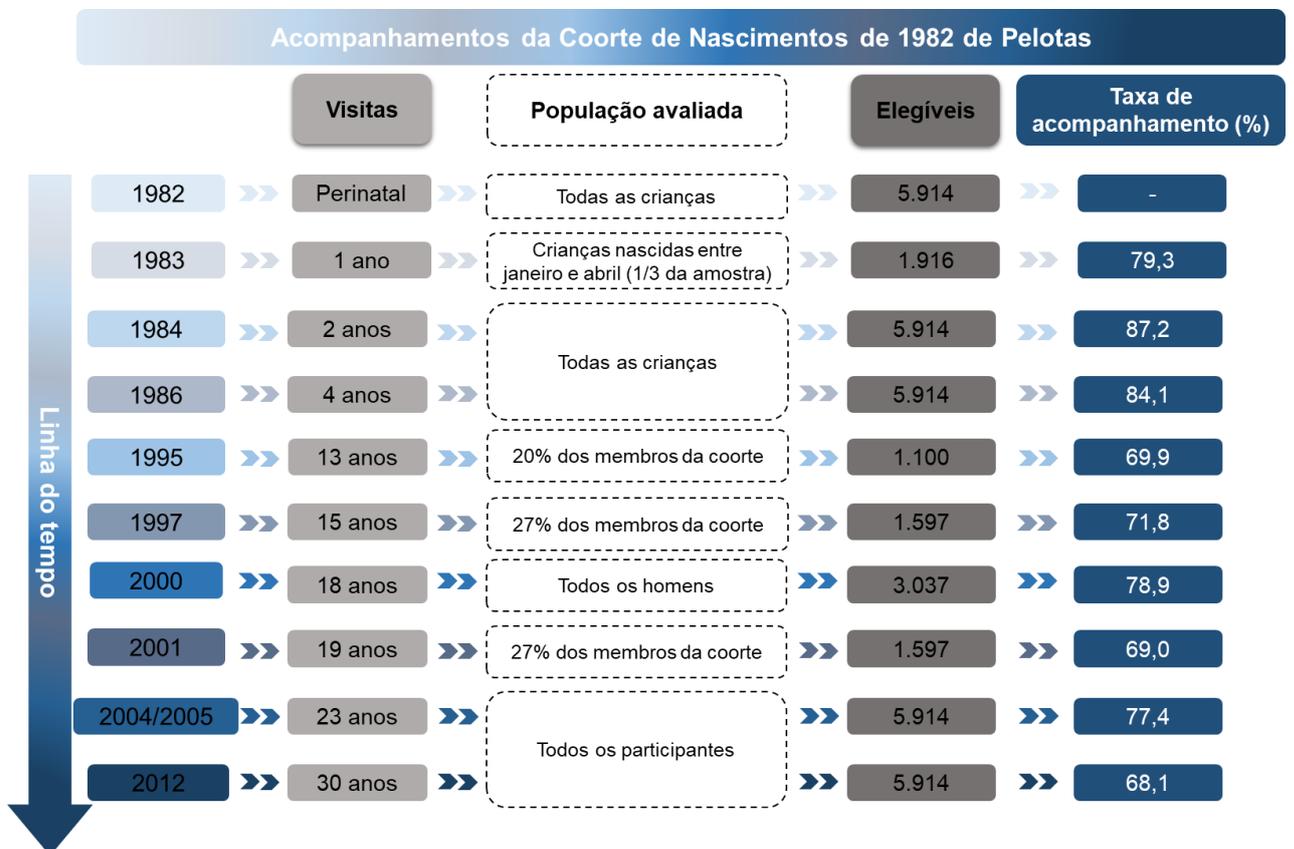
Nascidos vivos das Coortes de Nascimentos de 1982 e 1993, com informação sobre o tipo de parto e que tenham sido avaliados no acompanhamento dos 30 anos (coorte de 1982) e dos 22 anos (coorte de 1993).

### **7.4 Critérios de exclusão do estudo**

- ✓ Indivíduos que não tenham informação disponível para as variáveis QI, renda, escolaridade, e fatores metabólicos de risco cardiovascular nos acompanhamentos avaliados no presente estudo;
- ✓ Na análise da relação entre tipo de parto e fatores metabólicos de risco cardiovascular, serão excluídos os filhos de mães que relataram diabetes mellitus e hipertensão arterial na gestação;
- ✓ Na análise da associação do tipo de parto com QI, renda e escolaridade, serão excluídos os indivíduos que não realizaram a avaliação do teste de inteligência, como também aqueles que não tem a informação sobre a renda e a escolaridade.

### 7.5. Coorte de nascimento de 1982

A primeira coorte de nascimento de Pelotas teve início em 1982, com o inquérito de saúde perinatal. Nesse ano, todos nascimentos ocorridos nos três hospitais da cidade entre 1 de janeiro e 31 de dezembro foram identificados e aqueles recém-nascidos cuja família residia na zona urbana da cidade foram examinados e suas mães entrevistadas (n=5.914). Estes indivíduos têm sido prospectivamente acompanhados em diferentes momentos do ciclo vital. A Figura 5 descreve os acompanhamentos.



**Figura 5.** Descrição dos acompanhamentos da Coorte de Nascimentos de 1982 de Pelotas.

### **7.5.1. Acompanhamento aos 30 anos**

No presente projeto serão utilizados os dados do estudo perinatal e do acompanhamento aos 30 anos.

#### ***Logística***

Entre os meses de junho de 2012 e fevereiro de 2013, tentou-se acompanhar todos participantes da coorte de 1982. Foram entrevistados 3.701 participantes da coorte (idade média de 30,2 anos), que somados aos 325 óbitos identificados entre os participantes do estudo, representam uma taxa de acompanhamento de 68,1%.

#### ***Organização e planejamento***

A organização e o planejamento do acompanhamento dos 30 anos iniciaram em julho de 2011. Nessa etapa participaram pesquisadores e doutorandos do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Foram realizadas reuniões semanais com o objetivo de discutir os instrumentos para a coleta dos dados, as variáveis que seriam coletadas, bem como a logística do trabalho de campo.

#### ***Localização dos participantes***

Inicialmente os endereços dos participantes foram atualizados, a partir de informações coletadas no acompanhamento de 2004. Foram enviados motoboys aos endereços registrados e se o participante fosse localizado, recebia um folder com informações sobre a pesquisa e alguns resultados dos acompanhamentos anteriores, sendo comunicados sobre a realização de nova visita. A partir da lista atualizada dos endereços e telefones foi possível iniciar os agendamentos. Além disso, também foi feita divulgação pelos meios de comunicação local (rádio e TV).

#### ***Recrutamento, treinamento, padronização e seleção da equipe de pesquisa***

O recrutamento da equipe que trabalhou na coleta de dados teve início em abril de 2012. Foram realizados treinamentos para as entrevistadoras e os responsáveis pelos equipamentos, entre abril e maio de 2012.

No treinamento dos entrevistadores, inicialmente foi realizada a leitura de cada bloco do questionário e do manual de instruções. A seguir, foram simuladas entrevistas, entre as próprias candidatas para avaliar o desempenho. E por fim, as entrevistadoras foram submetidas a uma prova escrita sobre os conteúdos

repassados no treinamento. Com base na nota da avaliação subjetiva e da prova, foi calculada a média e foram aprovadas as candidatas que obtiveram nota igual ou maior que 6,0. As candidatas foram selecionadas para o trabalho de campo considerando a ordem de classificação até completar as vagas.

Já no treinamento da avaliação antropométrica e aferição da pressão arterial além da discussão de aspectos teóricos, as candidatas passaram por nove turnos de padronização. Foi escolhida a candidata com melhor desempenho na realização das medidas. Também foram realizados treinamentos e seleção de três psicólogos para aplicação de teste psicológicos, assim como dos responsáveis pela aplicação do Questionário de Frequência Alimentar (QFA), realização de exames por meio coleta de sangue, e para a utilização de equipamentos (função pulmonar, DXA, BOD POD®, Photonic Scanner e ultrassom). Os doutorandos foram os responsáveis por todos treinamentos.

### ***Estudo piloto***

Para avaliar a logística e o funcionamento da clínica foi realizado estudo piloto em maio de 2012. Tendo como responsáveis os coordenadores, os pesquisadores, a supervisora de campo e os doutorandos.

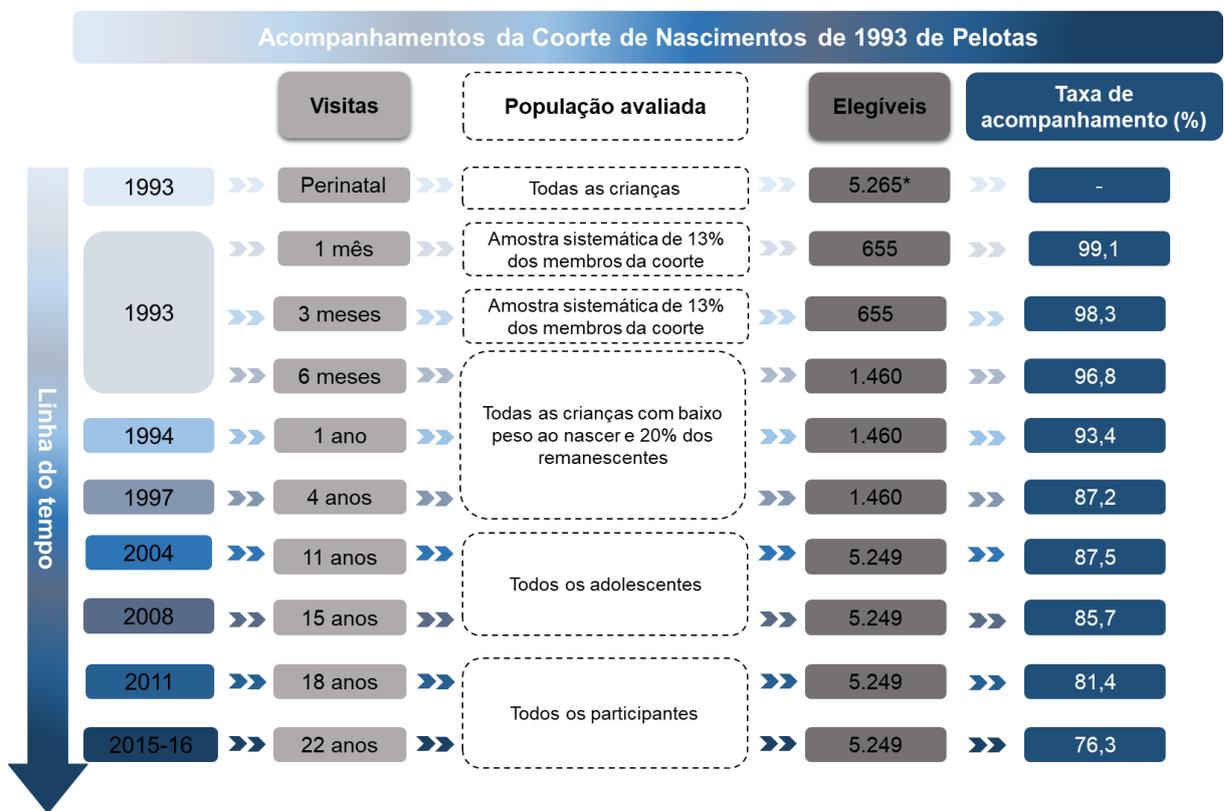
Os candidatos aprovados e selecionados foram divididos em dois grupos. Em um primeiro momento como “participantes da coorte” servindo como voluntário nas entrevistas e avaliação da composição corporal. Após, foram responsáveis pela coleta de dados. Assim, permitiu conhecer o fluxo desde a chegada do participante da coorte à clínica, leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), aplicação dos questionários, realização dos exames e utilização dos equipamentos.

### ***Coleta de dados***

Aos participantes que compareciam ao Centro de Pesquisas Epidemiológicas (CPE), inicialmente era realizada a leitura do TCLE e solicitada a assinatura. Após, eram aplicados os questionários e realizadas as medidas e exames. Os participantes receberam ajuda de custo para cobrir os gastos do seu deslocamento até a clínica e um lanche ao final da avaliação.

## **7.6. Coorte de nascimento de 1993**

A segunda coorte de nascimentos da cidade de Pelotas iniciou em 1993, e novamente todas maternidades localizadas no município foram visitadas diariamente e os nascimentos hospitalares identificados. Também, foram incluídos na amostra todos nascidos vivos cuja família residia na zona urbana do município. A amostra original da coorte constitui-se de 5.249 nascidos vivos que foram examinados e suas mães entrevistadas, esses indivíduos têm sido acompanhados ao longo da vida, a Figura 6 descreve os acompanhamentos.



**Figura 6.** Descrição dos acompanhamentos da Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas.

\* Ocorreram 16 recusas entre o total de nascimentos em 1993

### **7.6.1. Acompanhamento aos 22 anos**

#### ***Logística***

Entre outubro de 2015 e julho de 2016 os participantes da coorte foram acompanhados novamente.

#### ***Organização e planejamento***

A organização e o planejamento do acompanhamento dos 22 anos iniciaram em outubro de 2014, com a participação de pesquisadores, doutorandos do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia e da supervisora de campo. Foram realizadas reuniões até o início do trabalho de campo, com o objetivo de definir os instrumentos e os exames a serem realizados.

#### ***Localização dos participantes***

Após o término do acompanhamento dos 18 anos da Coorte de 1993, os endereços foram atualizados. A partir dos dados coletados aos 18 anos, foram geradas listas impressas contendo dados de identificação do participante. Quatro bolsistas foram treinadas para atualizar os endereços, contatos telefônicos e outras informações (como ponto de referência da residência, nome e/ou endereço da escola/universidade e/ou trabalho e contato de algum parente ou conhecido próximo). Foram realizadas ligações para todos contatos existentes no banco de dados do último acompanhamento.

Além disso, foram utilizadas outras estratégias para atualizar as informações, entre elas busca de dados do banco do cartão SUS (online: <https://portaldocidadao.saude.gov.br/portalcidadao/areaCadastro.htm>), rastreamento nos domicílios e entrega de folders, busca em redes sociais, indicação de membros da coorte e divulgação em meios de comunicação locais (RBS TV, Rádio Universidade e Jornal Diário Popular).

### ***Recrutamento, treinamento, padronização e seleção da equipe de pesquisa***

Entre julho e agosto de 2015 foi realizada a seleção e recrutamento da equipe. No treinamento do questionário geral, inicialmente procedeu-se a leitura de cada bloco e do manual de instruções. Após, foram simuladas entrevistas entre as candidatas para avaliar o desempenho e treinamento do manejo do REDCap.

No manejo dos equipamentos, os candidatos foram treinados para manipular os seguintes instrumentos: 3D Photonic Scanner, BodPod (Pletismografia por deslocamento de ar), DXA (Absorciometria de dupla energia de raios-X), Espirômetro, DLCO (difusão pulmonar de monóxido de carbono) e VOP (velocidade da onda de pulso).

### ***Estudo piloto***

O estudo piloto foi realizado em outubro de 2015. Tendo como responsáveis os coordenadores, a supervisora de campo e os doutorandos. Os candidatos foram divididos em dois grupos (equipes da manhã e da tarde). Primeiro serviam como participantes para as entrevistas e exames e, após foram responsáveis pela coleta de dados. Assim, foi possível estabelecer o fluxo e estimar o tempo gasto para realização dos procedimentos.

### ***Coleta de dados***

Da mesma forma que no acompanhamento dos 30 anos da coorte de 1982, a entrevista foi realizada na Clínica de Pesquisa. Inicialmente era realizada a leitura do TCLE e solicitada a assinatura. A seguir, eram aplicados os questionários e realizadas as medidas e exames. Os participantes receberam ajuda de custo para cobrir os gastos seu deslocamento até a clínica e um lanche ao final dos procedimentos.

## **7.7. Instrumentos**

Como referido anteriormente, serão utilizados os dados dos estudos perinatais e dos últimos acompanhamentos das coortes de 1982 e 1993. Os questionários utilizados estão disponíveis na página do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia e podem ser acessados pelo seguinte link <http://www.epidemiologia-ufpel.org.br/site/content/downloads/index.php>.

## 7.8. Instrumentos para a coleta dos desfechos

Nesta seção será descrito separadamente como foram avaliados os desfechos referentes aos dois artigos originais.

### 7.8.1. Artigo 2: *Cesariana e capital humano na idade adulta*

Neste artigo serão considerados como desfechos o quociente de inteligência (QI), a escolaridade e a renda do participante, avaliados no acompanhamento dos 30 anos na coorte de 1982 e dos 22 anos na coorte de 1993.

#### *Quociente de Inteligência*

O QI foi avaliado usando a Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos terceira versão (WAIS-III), sendo aplicado por quatro psicólogos. A escala foi validada para o Brasil e é indicada para pessoas com idades entre 16 e 89 anos. Com a aplicação do teste é possível obter as medidas tradicionais de QI total, QI verbal e QI de execução e índices fatoriais, entre eles, Compreensão Verbal, Organização Perceptual, Memória operacional e Velocidade de processamento (Wechsler e Silva, 2004).

Nas visitas de ambas coortes, foi utilizada a versão reduzida do WAIS-III, constituída por 4 subtestes:

- ✓ **Aritmética:** capacidade para resolver as quatro operações matemáticas básicas. Necessita da habilidade em solucionar problemas complexos;
- ✓ **Completar Figuras:** capacidade de reconhecer elementos faltantes, ou seja, diferenciar o essencial dos detalhes não essenciais. Esse teste necessita de conhecimento prévio do objeto, inspeção visual, raciocínio e memória de longo prazo;
- ✓ **Semelhanças:** capacidade de reconhecer as semelhanças entre duas palavras que podem ser objetos, alimentos, animais, móveis, veículos, ações, pensamentos, etc. Necessita de formação de conceito verbal e pensamento lógico abstrato;
- ✓ **Dígitos:** capacidade de repetir uma sequência de números, seja na mesma ordem ou de maneira contrária. Necessita de recordação e repetição imediata.

### ***Renda***

Em ambas coortes os participantes foram questionados a respeito da sua renda no mês anterior, em reais (R\$).

### ***Escolaridade***

Em ambas coortes os participantes foram questionados a respeito do seu grau máximo de escolaridade.

### **7.8.2. Artigo 3: Cesariana e fatores metabólicos de risco cardiovascular**

No artigo 3 serão considerados como variáveis dependentes, avaliação antropométrica (circunferência da cintura), pressão arterial e medidas bioquímicas (colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos, glicemia, hemoglobina glicada e proteína C-reativa). Todas variáveis foram avaliadas nos acompanhamentos aos 30 e 22 anos das coortes de 1982 e 1993, respectivamente.

### ***Avaliação antropométrica***

De acordo com a revisão de literatura, já foram realizados estudos que avaliaram a associação do tipo de parto com IMC e índice de massa gorda, usando dados dos acompanhamentos incluídos na nossa análise. Portanto, avaliaremos apenas a medida de circunferência da cintura.

As duas coortes utilizaram os mesmos procedimentos para avaliação da circunferência da cintura.

- ✓ **Circunferência da cintura (CC):** foi mensurada em centímetros com uma fita métrica inextensível com precisão de 0,1 cm.

### ***Pressão arterial***

Serão utilizados os dados de pressão arterial sistólica (PAS) e de pressão arterial diastólica (PAD). Para aferição da pressão arterial foi utilizado aparelho automático, modelo HEM-705CPINT com manguito de braço, da marca Omron. O manguito foi utilizado de acordo com o diâmetro do braço. Foram realizadas duas medidas, uma no início da antropometria e outra ao final.

### ***Análises bioquímicas***

As análises bioquímicas foram realizadas no plasma ou soro armazenado a -80°C a partir de amostra de sangue coletada ao acaso, ou seja, o participante não estava em jejum.

- ✓ **Colesterol (mg/dl):** dosado utilizando método ultrasensível direto com o equipamento Selectra 2 - Merck, foram medidos colesterol total, HDL e LDL.
- ✓ **Triglicerídeos (mg/dl):** obtido por método enzimático colorimétrico automatizado, em equipamento BS-380, Mindray.
- ✓ **Glicemia (mg/dl):** dosada a partir de sangue capilar com auxílio de glicosímetro digital.
- ✓ **Hemoglobina glicada (%):** dosada por cromatografia líquida de alta performance (HPLC), associado à cromatografia de troca iônica, em equipamento da marca Bio-Rad.
- ✓ **Proteína C reativa (mg/l):** análise de proteína-C ultrasensível pela técnica de turbidimetria automatizada, em equipamento BS-380, Mindray.

### **7.9. Instrumento para a coleta da exposição**

Para ambos artigos, o tipo de parto será utilizado como exposição principal. As informações referentes à exposição tanto na coorte de 1982 quanto na de 1993 foram coletadas no estudo perinatal, por meio de entrevista com a mãe.

### **7.10. Plano de análise do artigo 2: Cesariana e capital humano na idade adulta**

#### **7.10.1. Variáveis dependentes**

- ✓ **QI:** A variável será avaliada de maneira contínua (pontos do QI total).
- ✓ **Renda:** A variável será analisada de forma contínua em reais (R\$).
- ✓ **Escolaridade:** Será analisada em anos completos de escolaridade.

#### **7.10.2. Variável independente**

- ✓ **Tipo de parto:** A variável será analisada de maneira dicotômica (parto vaginal e cesariana).

### 7.10.3. Potenciais fatores de confusão

Serão consideraremos possíveis fatores de confusão as variáveis descritas no Quadro 5. Todas informações foram coletadas no estudo perinatal tanto na coorte de 1982 quanto na de 1993, com exceção da escolaridade paterna que foi coletada no acompanhamento dos 2 anos na coorte de 1982 e no estudo perinatal na coorte de 1993.

**Quadro 5.** Potenciais fatores de confusão da associação de tipo de parto com capital humano e fatores metabólicos de risco cardiovascular.

Variáveis	Coorte	Acompanhamento	Definição	Tipo de variável
<b>Características maternas ou familiar</b>				
Cor da pele materna	1982 1993	Perinatal	Branca Não branca	Dicotômica
Idade materna	1982 1993	Perinatal	Anos completos	Numérica discreta
Escolaridade materna	1982 1993	Perinatal	Anos completos	Numérica discreta
Escolaridade paterna*	1992 1993	Aos 2 anos Perinatal	Anos completos	Numérica discreta
Renda familiar	1982 1993	Perinatal	Quintis	Categórica ordinal
Paridade	1982 1993	Perinatal	Número de nascimentos	Numérica discreta
IMC pré-gestacional	1982 1993	Perinatal	Normal (IMC < 25 Kg/m <sup>2</sup> ) Excesso de peso (IMC ≥ 25 Kg/m <sup>2</sup> )	Dicotômica
Fumo materno na gestação	1982 1993	Perinatal	Não Sim	Dicotômica
Idade gestacional	1982 1993	Perinatal	Semanas	Numérica discreta
Peso ao nascer	1982 1993	Perinatal	Gramas	Numérica contínua
Sexo	1982 1993	Perinatal	Feminino Masculino	Dicotômica

\*Será utilizada apenas na análise sobre tipo de parto e capital humano.

### 7.10.4. Potenciais mediadores

A análise de mediação será realizada apenas com dados da coorte de 1982, pois nos acompanhamentos até os quatro anos de idade da coorte de 1993 foram avaliadas amostras da coorte, assim não temos informação sobre a duração da amamentação, para todos os indivíduos.

Abaixo estão descritos os potenciais mediadores:

### ***Amamentação***

As informações referentes à duração do aleitamento materno e a introdução de alimentos complementares foram avaliadas no acompanhamento de 1984, quando os participantes tinham em média 19 meses de idade. Em relação aos participantes que não foram entrevistados, as informações foram completadas no acompanhamento em 1986. Esses 263 indivíduos tinham idade média de 42 meses (DP 3,68) e representando 5% dos 5332 participantes com dados de alimentação infantil.

A duração da amamentação será definida como o tempo em meses em que foi ofertado o leite materno além de outros alimentos para a criança. Apesar do aleitamento materno exclusivo ter sido avaliado, não será utilizado pois a sua duração é baixa.

### ***Quociente de inteligência***

O QI além de desfecho, será utilizado como possível mediador na associação do tipo de parto com renda e escolaridade. Será utilizado escore total de QI do acompanhamento dos 30 anos da coorte de 1982. As informações detalhadas do teste já foram descritas na seção 7.8.1. da metodologia.

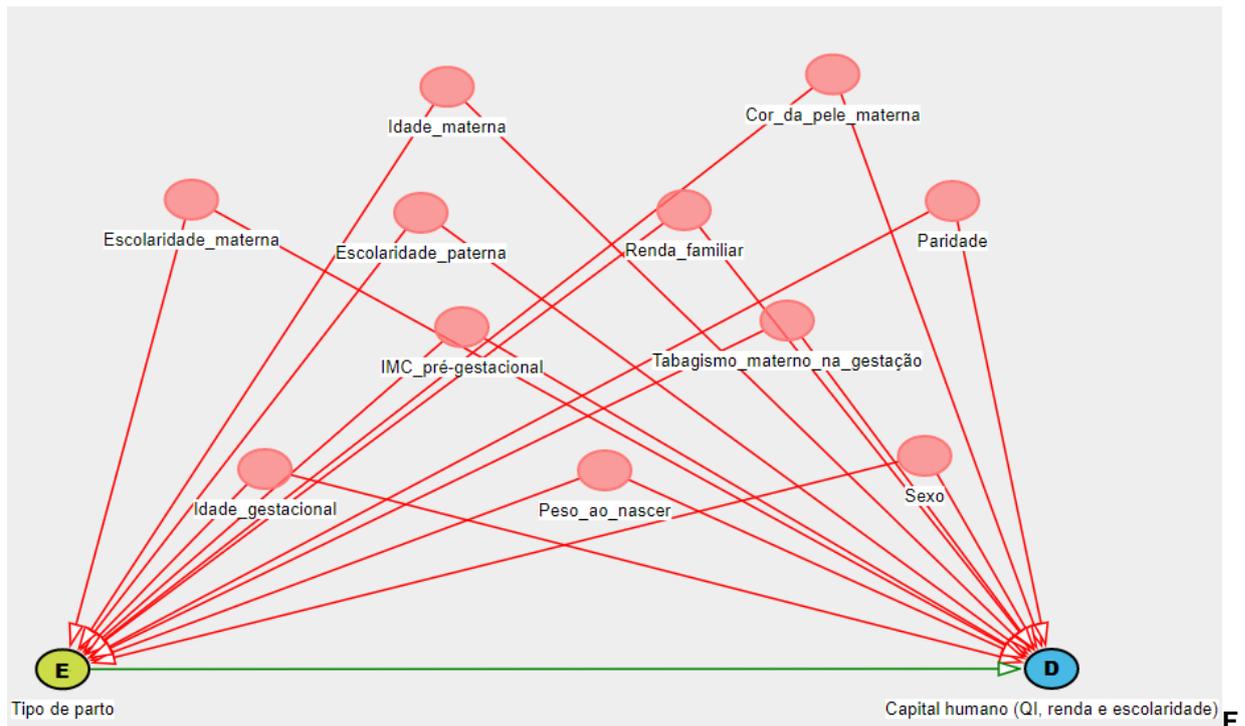
### ***Escolaridade***

A variável escolaridade (variável coletada no acompanhamento dos 30 anos), será considerada como possível mediador na associação do tipo de parto com renda. As informações sobre a coleta de dados dessa variável já foram descritas na seção 7.8.1. da metodologia.

#### **7.10.5. Análise dos dados**

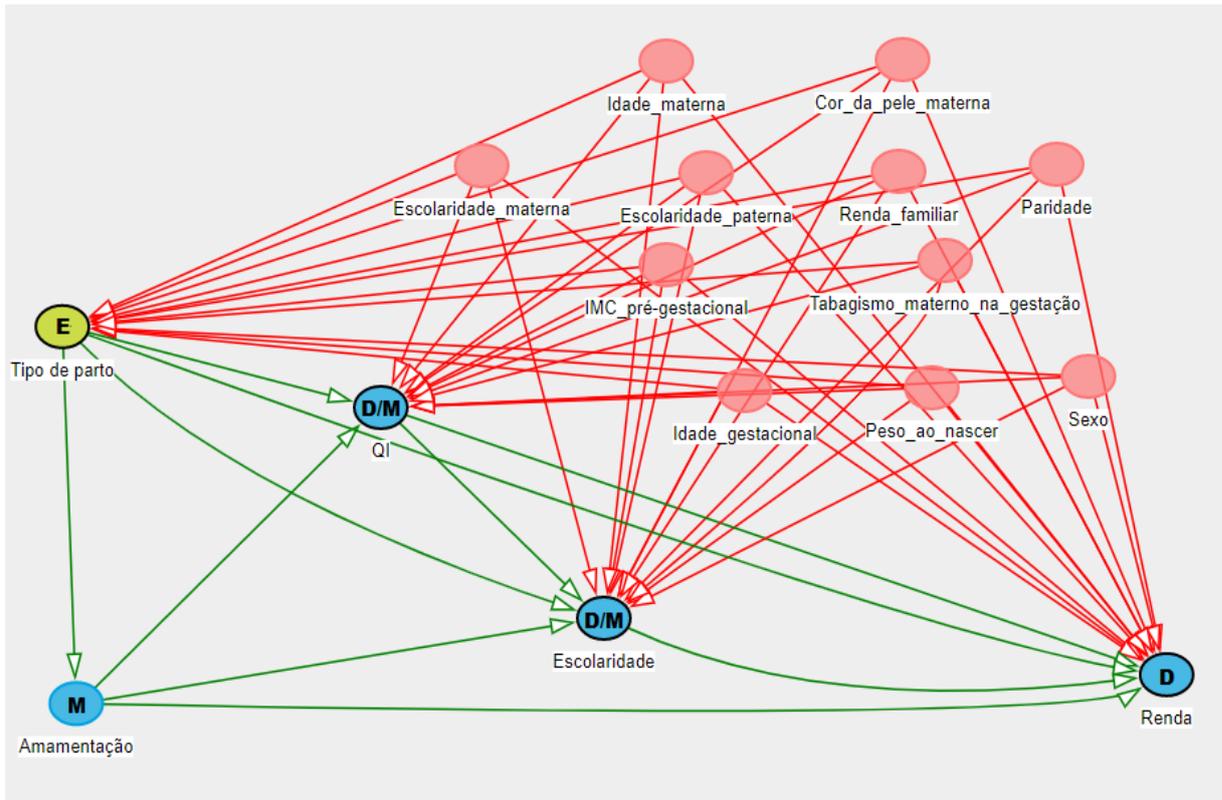
Os dados serão analisados no *software* Stata versão 16.0. Inicialmente será realizada análise descritiva, apresentando as proporções e seus respectivos intervalos de confiança para as variáveis categóricas. Já para as variáveis contínuas, será avaliada a distribuição por meio de histograma e apresentadas as medidas de tendência central e de dispersão.

Com os dados de ambas coortes, será avaliado o efeito direto do tipo de parto (parto vaginal e cesariana) sobre capital humano (QI, renda e escolaridade). Para cada um dos desfechos, será utilizada a regressão linear para elaboração de um modelo bruto, e também um modelo ajustado considerando as covariáveis apresentadas no gráfico acíclico direcionado (DAG) da Figura 7.



**figura 7.** Gráfico acíclico direcionado (DAG), demonstrando o efeito direto do tipo de parto sobre o capital humano. (QI): quociente de inteligência; (E): exposição (tipo de parto); (D): desfechos (QI, renda e escolaridade); Em rosa estão os possíveis fatores de confusão ou *base confounders*; A seta verde representam o caminho causal direto entre a exposição e os desfechos.

Já com os dados da coorte de 1982 será realizada análise de mediação através da G-fórmula, que estima os efeitos naturais direto e indireto. Será considerada na análise a relação causal demonstrada no DAG da Figura 8. A amamentação será utilizada como possível mediador na relação da exposição com os desfechos. Já o QI (aos 30 anos) será considerado como possível mediador na relação com a renda e escolaridade, e a escolaridade (aos 30 anos) na relação com a renda. As variáveis utilizadas como fatores de confusão ou *base confounders* serão: idade materna, cor da pele materna, escolaridade materna e paterna, renda familiar, paridade, IMC pré-gestacional, tabagismo materno, idade gestacional, peso ao nascer e sexo.



**Figura 8.** Gráfico acíclico direcionado (DAG), demonstrando a relação causal entre tipo de parto e capital humano. (QI): quociente de inteligência; (E): exposição (tipo de parto); (D): desfechos (QI, renda e escolaridade); (M): possíveis mediadores (amamentação, QI e escolaridade); Em rosa estão os possíveis fatores de confusão ou base confounders; As setas verdes representam os caminhos causais diretos e indiretos entre a exposição e os desfechos.

## 7.11. Plano de análise do artigo 3: Cesariana e fatores metabólicos de risco cardiovascular

### 7.11.1. Variáveis dependentes

- ✓ **Circunferência da cintura (CC):** a unidade de medida é centímetros e será analisada de maneira contínua e dicotômica. Para a variável dicotômica, serão utilizados os pontos de corte de circunferência da cintura, propostos pela OMS (WHO, 2008):  $\geq 80$  cm para mulheres e  $\geq 94$  cm para homens.
- ✓ **Pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD):** a unidade de medida é em milímetros de mercúrio (mmHg) e serão analisadas de maneira contínua e dicotômica. Para as variáveis dicotômicas, serão considerados como pontos de corte para hipertensão arterial os valores de PAS  $\geq 140$  mmHg e/ou PAD  $\geq 90$  mmHg, estabelecidos pela 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (MALACHIAS, et al. 2016).
- ✓ **Colesterol (mg/dl):** A unidade de medida é miligramas por decilitro (mg/dl) e será analisada de maneira contínua.
- ✓ **Triglicerídeos (mg/dl):** A unidade de medida é miligramas por decilitro (mg/dl) e será analisada de maneira contínua.

- ✓ **Glicemia (mg/dl):** A unidade de medida é miligramas por decilitro (mg/dl) e será analisada de maneira contínua.
- ✓ **Hemoglobina glicada (%):** A unidade de medida é em percentual (%) e será analisada de maneira contínua.
- ✓ **Proteína C reativa (mg/l):** A unidade de medida é miligramas por litro (mg/l) e será analisada de maneira contínua.

#### **7.11.2. Variável independente**

- ✓ **Tipo de parto:** A variável será analisada de maneira dicotômica (parto vaginal e cesariana).

#### **7.11.3. Potenciais fatores de confusão**

Serão considerados como possíveis fatores de confusão da relação entre tipo de parto e fatores metabólicos de risco cardiovascular, as mesmas variáveis descritas na seção 7.10.3.

#### **7.11.4. Potenciais mediadores**

Da mesma forma que o outro artigo, serão utilizados os dados apenas da coorte de 1982 para análise de mediação, devido aos acompanhamentos com amostras restritas até os quatro anos de idade na coorte de 1993.

Neste artigo serão utilizadas as variáveis de amamentação e obesidade como potenciais mediadores.

#### ***Amamentação***

Essa variável já foi descrita anteriormente na seção 7.10.3.

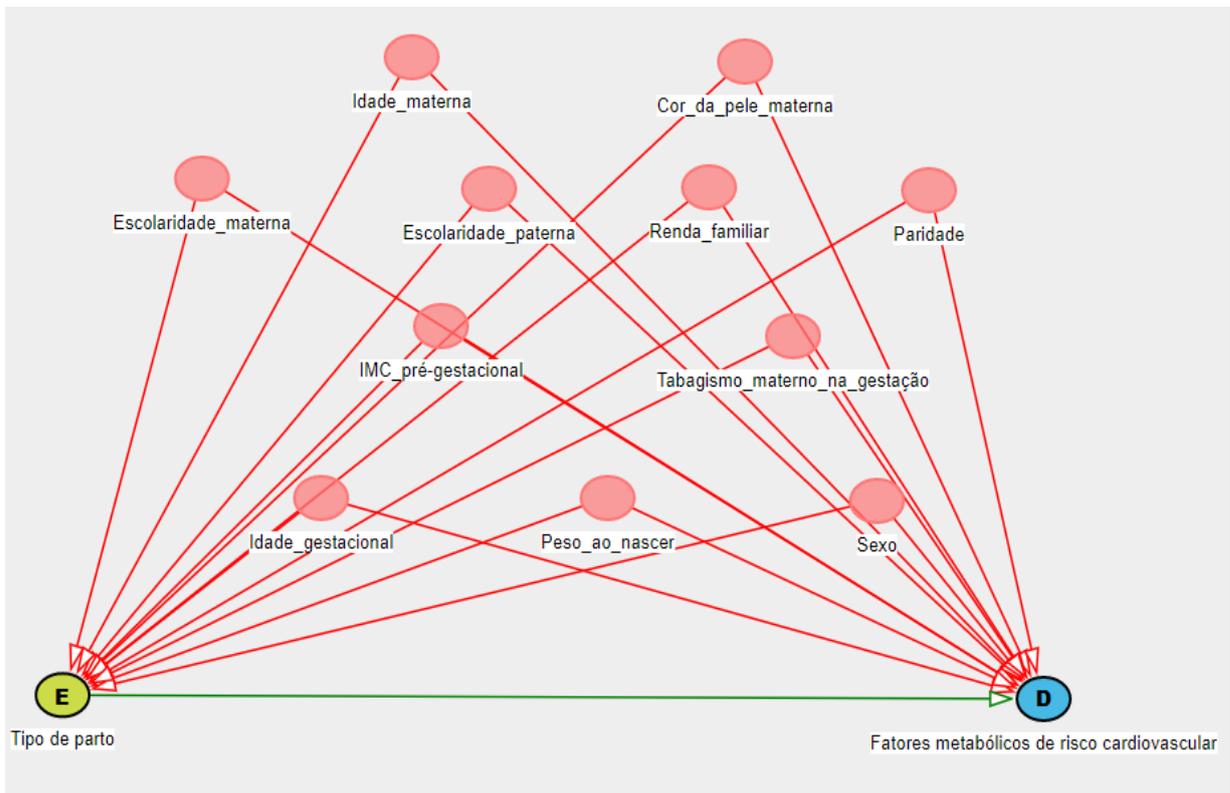
#### ***Obesidade***

O IMC será utilizado como possível mediador na associação entre tipo de parto e fatores metabólicos de risco cardiovascular. Serão utilizados dados de IMC do acompanhamento dos 30 anos que foi obtido através da divisão do peso corporal em quilos pela altura em metros ao quadrado ( $\text{Kg/m}^2$ ). O peso foi medido com a balança acoplada ao equipamento Bod Pod® com precisão de 150 Kg. Já a altura foi mensurada com estadiômetro desmontável (alumínio e madeira) com precisão de 0,1 cm. Serão considerados como obesos os indivíduos com IMC maior que  $29,9 \text{ kg/m}^2$  de acordo os pontos de corte propostos pela OMS (WHO, 2010).

### 7.11.5. Análise de dados

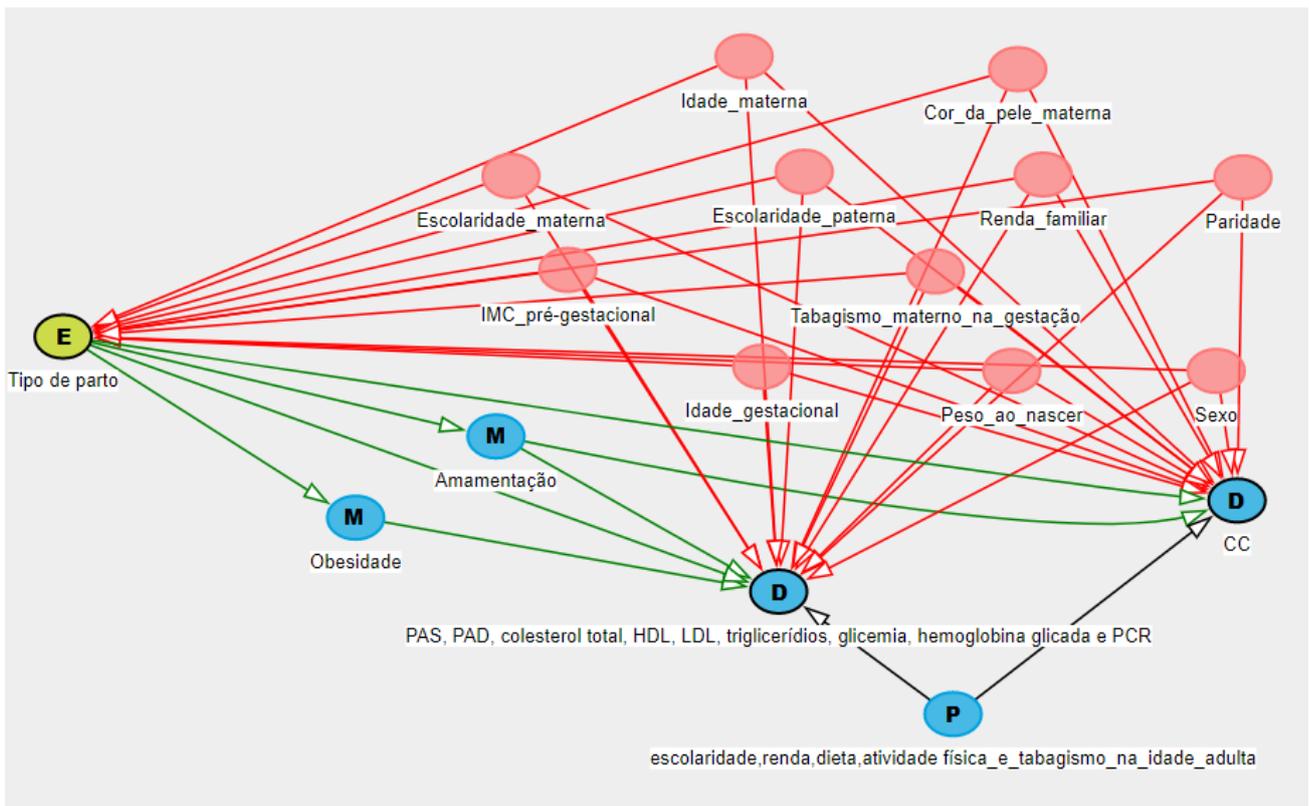
Como descrito anteriormente os dados serão analisados no *software* Stata versão 16.0 e a análise descritiva será a mesma descrita na seção 7.10.5.

Com os dados de ambas coortes, será avaliado o efeito direto do tipo de parto (parto vaginal e cesariana) sobre os fatores metabólicos de risco cardiovascular. Será utilizada a regressão linear para cada um dos desfechos quando analisados de maneira contínua. Porém, quando analisados de maneira dicotômica, utilizaremos a regressão de Poisson com variância robusta. Independente da maneira de análise do desfecho, serão construídos um modelo bruto e um modelo ajustado para as covariáveis apresentadas no gráfico acíclico direcionado (DAG) da Figura 9.



**Figura 9.** Gráfico acíclico direcionado (DAG), demonstrando o efeito direto do tipo de parto sobre os fatores metabólico de risco cardiovascular; (E): exposição; (D): desfechos; Em rosa estão os possíveis fatores de confusão ou base confounders; A setas verdes representa os caminho causal direto entre a exposição e os desfechos.

Já com os dados da coorte de 1982, será realizada análise de mediação usando a G-fórmula. Será considerada na análise a relação causal demonstrada no DAG da Figura 10. A amamentação será utilizada como possível mediador na relação da exposição com todos os desfechos. Já a obesidade (aos 30 anos) será considerada como possível mediador na relação com outros fatores de risco não relacionados com a composição corporal ou a antropometria. A idade materna, a cor da pele materna, a escolaridade materna e paterna, a renda familiar, a paridade, o IMC pré-gestacional, o tabagismo materno, a idade gestacional, o peso ao nascer e sexo da criança serão considerados como *base confounders*, enquanto que escolaridade, renda, dieta, atividade física e tabagismo na idade adulta (variáveis coletadas no acompanhamento dos 30 anos) serão considerados como *post confounders*.



**Figura 10.** Gráfico acíclico direcionado (DAG), demonstrando a relação causal entre tipo de parto e fatores metabólico de risco cardiovascular. (PAS): pressão arterial sistólica; (PAD): pressão arterial diastólica; (CC): circunferência da cintura; (PCR): proteína C-reativa; (E): exposição (tipo de parto); (D): desfechos; (M): possíveis mediadores (amamentação e obesidade); (P): *post-confounder* (escolaridade, renda, dieta, atividade física e tabagismo na idade adulta do indivíduo); Em rosa estão os possíveis fatores de confusão ou *base confounders*; As setas verdes representam os caminhos causais diretos e indiretos entre a exposição e os desfechos.

### 7.12. Cálculo do poder

O cálculo do poder foi realizado para cada um dos desfechos, um alfa de 5% a partir dos dados do acompanhamento aos 30 anos dos participantes da coorte de 1982 (Quadro 9). Foi utilizado o programa Stata versão 14.0 para realizar os cálculos. Na coorte de 1982, 3.690 indivíduos possuem dados sobre tipo de parto, sendo que 27,7% (n=1.022) dos indivíduos nasceram de cesariana. Já na coorte de 1993, 3.810 indivíduos possuem dados sobre o tipo de parto, sendo que 31,1% (n=1.193) dos indivíduos nasceram de cesariana. No cálculo do poder, será utilizado o tamanho da amostra de 7.500 indivíduos e a prevalência de cesariana de 29,5% (n=2.215) referente às duas coortes. Porém, para as estimativas de cada desfecho foram utilizados os dados da coorte de 1982.

No Quadro 9 são apresentadas as estimativas de poder de acordo com as diferenças médias para cada desfecho.

**Quadro 6.** Cálculo do poder para a associação de cesariana com as variáveis de capital humano e fatores de risco cardiometabólicos.

Desfecho	Média	Desvio padrão	Diferença média	Poder (%)
QI (pontos)	98	12,6	0,5	34,8
			1,0	88,0
			1,5	99,7
Renda (R\$)	1501	1775	50,00	20,0
			100,00	60,5
			200,00	99,4
Escolaridade (anos de estudo)	11,4	4,1	0,5	99,8
Circunferência da cintura (cm)	84,8	12,6	0,5	34,8
			1,0	88,0
			1,5	100,0
Pressão arterial sistólica (mmHg)	121,1	13,8	0,5	29,9
			1,0	81,7
			2,0	99,9
Pressão arterial diastólica (mmHg)	75,4	9,3	0,5	56,5
			1,0	98,9

**Quadro 6 (continuação).** Cálculo do poder para a associação de cesariana com as variáveis de capital humano e fatores de risco cardiometabólicos.

Colesterol total (mg/dl)	191,1	38,0	0,5	1,81
			1,0	18,0
			2,0	54,8
			3,0	87,7
Colesterol HDL (mg/dl)	58,6	13,9	0,5	29,5
			1,0	81,1
			2,0	99,9
Colesterol LDL (mg/dl)	109,4	29,0	0,5	10,5
			1,0	27,6
			2,0	77,8
			2,5	92,6
Triglicérides (mg/dl)	119,6	83,6	2,0	15,7
			3,0	29,4
			4,0	47,2
			5,0	65,7
			6,0	80,9
Glicemia (mg/dl)	89,5	26,0	0,5	11,8
			1,0	33,0
			2,0	86,0
			3,0	99,5
Hemoglobina glicada (%)	5,1	0,49	0,1	100
Proteína C-reativa (mg/l)	3,9	5,5	0,2	30,1
			0,5	95,0

### 7.13. Metodologia do estudo de revisão sistemática

Para a elaboração do artigo de revisão, será seguido o protocolo já registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), sob o nº CRD42019137056.

#### 7.13.1. Pesquisa bibliográfica

A busca dos estudos sobre a associação entre tipo de parto e QI será realizada nas bases de dados PubMed, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Web of Science. As referências dos artigos também serão examinadas para identificar possíveis estudos elegíveis que não foram incluídos na revisão da literatura. Além disso, será realizada uma busca na literatura cinza (relatórios técnicos e de pesquisa, dissertações, teses, publicações governamentais e anais de eventos científicos). A estratégia de busca incluirá termos (Quadro 7) relacionados ao tipo de parto e desempenho em testes de inteligência, os quais serão combinados.

**Quadro 7.** Termos de pesquisa relacionados com a exposição e com o desfecho.

Termos da exposição	Termos do desfecho
– cesarean section	– intelligence tests
– c-section	– intelligence
– cesarean birth	– intelligence quotient
– cesarean delivery	– IQ
– delivery, obstetric	– cognition
– vaginal delivery	
– natural childbirth	
– mode of delivery	
– type of delivery	

#### 7.13.2. Critérios de inclusão

Serão incluídos estudos originais:

- ✓ Realizados com crianças, adolescentes e adultos;
- ✓ Com delineamento de coorte, caso-controle ou transversal;
- ✓ Publicados em todos os idiomas;
- ✓ Sem restrição de período de publicação;
- ✓ Que a exposição seja o tipo de parto;
- ✓ Que o desfecho seja o desempenho em testes de inteligência.

### 7.13.3. Extração dos dados

Para cada estudo que atenda aos critérios de inclusão, serão extraídas informações sobre as seguintes características:

- ✓ Tamanho da amostra;
- ✓ Taxa de acompanhamento;
- ✓ Tipo de estudo;
- ✓ Idade na avaliação do desempenho em testes de inteligência;
- ✓ Gênero;
- ✓ Teste usado para avaliar inteligência;
- ✓ Se as análises foram ajustadas para confundimento e as variáveis consideradas possíveis confundidores;
- ✓ As análises foram ajustadas para possíveis mediadores;
- ✓ Medidas de resultado (RP, RO ou diferença média) e medidas de precisão correspondentes (IC 95% ou DP, EP).

Os dados serão extraídos manualmente usando um formulário de extração de dados por dois revisores independentemente. Qualquer desacordo entre os revisores será resolvido por um terceiro revisor.

### 7.13.4. Análise dos dados

#### ***Risco de avaliação de viés e qualidade dos estudos***

O gráfico de funil e o teste de Egger serão usados para investigar a possibilidade de viés de publicação. Além disso, as análises serão estratificadas por tamanho de estudo para avaliar o impacto do viés de publicação sobre o efeito combinado. Quanto à qualidade dos estudos incluídos na revisão, não será utilizada uma escala para avaliá-lá, mas diferentes aspectos metodológicos que podem ser potenciais fontes de viés serão coletados e estratificados nas análises.

#### ***Análise de subgrupos***

A análise de subgrupos *a priori* incluirá: idade, tamanho da amostra, tipo de estudo, país de estudo, teste utilizado para avaliar a inteligência e ajuste para confundimento e mediadores.

### ***Estratégia para síntese de dados***

A heterogeneidade entre os estudos será avaliada usando o Q-test e o I-square; no caso de os testes sugerirem uma variabilidade entre os estudos maior que a esperada, será utilizado o modelo de efeitos aleatórios. Por fim, a metarregressão será utilizada para avaliar a influência das características dos estudos na variabilidade dos mesmos (ou seja, tipo de estudo, idade na avaliação do desfecho, tamanho da amostra e controle para confundimento). Essas características serão incluídas como covariáveis na metarregressão, permitindo identificar aspectos do desenho do estudo que podem ser responsáveis pela heterogeneidade entre eles.

### **8. Limitações**

O presente estudo tem como limitações, a não especificação do tipo de parto. Pois, apesar de nos questionários ter opções de como o parto foi realizado, não se sabe o motivo real para a escolha da cesariana. Podendo ser por indicação médica ou por outros fatores, como conveniência médica ou da paciente. Além disso, alguns fatores citados no marco teórico como fatores de confusão, como etilismo, o perímetro cefálico e comprimento ao nascer, não serão utilizados na análise ajustada, pois não foram coletados no estudo perinatal na coorte de 1982.

### **9. Controle de qualidade**

Durante acompanhamentos das coortes, eram selecionados entre 5 e 10% dos participantes com o objetivo de conferir a fidedignidade das informações obtidas pelos entrevistadores e testar a repetibilidade das respostas. Após, era realizada uma nova visita ou contato telefônico para aplicação de questionário reduzido, o qual era aplicado por um supervisor do trabalho de campo.

Foram realizados treinamentos e padronizações regularmente da equipe, incluindo entrevistadores e antropometristas. Foi realizada dupla digitação por pessoas distintas de todos os questionários, com conferência de inconsistências. Além disso, os equipamentos eram regularmente calibrados e utilizou-se um processo de controle de qualidade para a coleta de exame de sangue e de composição corporal.

## 10. Aspectos éticos

Todos os acompanhamentos das coortes de 1982 e 1993 foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pelotas. Em todas as coletas de dados os participantes, ou responsáveis quando menores de 18 anos, assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## 11. Orçamento/financiamento

Os estudos do presente projeto utilizarão dados dos acompanhamentos das coortes de 1982 e 1993, as quais foram financiadas pelo Wellcome Trust, Conselho Nacional de Pesquisa do Brasil (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), International Development Research Center, Organização Mundial de Saúde, Overseas Development Administration, União Europeia, Programa Nacional de Apoio a Centros de Excelência (PRONEX), Conselho Nacional de Pesquisa, Ministério da Saúde do Brasil e Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde (DECIT).

A doutoranda, proponente deste projeto de tese, recebe bolsa de doutorado da fundação de financiamento CAPES.

## 12. Cronograma

Atividades	2018 (bimestres)				2019 (bimestres)				2020 (bimestres)				2021 (bimestres)			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Revisão da literatura																
Elaboração do projeto																
Elaboração do artigo de revisão																
Elaboração dos artigos 2																
Elaboração dos artigos 3																
Trabalho de campo																
Defesa da tese																

## 13. Divulgação dos resultados

Os resultados serão divulgados no meio científico, por meio de publicação dos artigos em periódicos indexados e apresentação em eventos científicos. Além disso, os principais resultados serão enviados para o setor de comunicação do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia (PPGE), bem como serão divulgados na imprensa local.

## REFERÊNCIAS

AJSLEV, T.A. et al. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. **International Journal of Obesity**, v. 35, p. 522–529, 2011.

ARPAIA, Nicholas et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. **Nature**, v. 504, p. 451–55, 2013.

BÄCKHED, Fredrik. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. **Cell Host & Microbe**, v. 17, p. 690–703, 2015.

BAGER, P.; WOHLFAHRT, J.; WESTERGAARD T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 38, n.4, p 634–642, 2008.

BALLON, M. et al. Socioeconomic inequalities in weight, height and body mass index from birth to 5 years. **International Journal of Obesity**, v. 42, p. 1671-1679, 2018.

BAMMANN, Karin et al. Early life course risk factors for childhood obesity: The IDEFICS case-control study. **PLoS ONE**, v. 9, n. 2, e86914, p. 1-7, 2014.

BAR-MEIR, Maskit et al. Mode of delivery and offspring adiposity in late adolescence: The modifying role of maternal pre-pregnancy body size. **PLoS ONE**, v. 14, n.1, e0209581, 2019.

BARROS, Aluísio J. D. et al. Patterns of deliveries in a Brazilian birth cohort: almost universal cesarean sections for the better-off. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 4, p.635-43, 2011.

BARROS, Aluísio J. D. et al. Caesarean section and adiposity at 6, 18 and 30 years of age: results from three Pelotas (Brazil) birth cohorts. **BMC Public Health**, v. 17, n.256, p 1-9, 2017.

BARROS, Fernando C. et al. Epidemic of caesarean sections in Brazil. **Lancet**, v. 338, n.8760, p.167–9, 1991.

BARROS, Fernando C. et al. Metodologia do estudo da coorte de nascimentos de 1982 a 2004-5, Pelotas, RS. **Revista de Saúde Pública**, v. 42, n. 2, p. 7-15, 2008.

BARROS, Fernando C. et al. Cesarean section and risk of obesity in childhood, adolescence, and early adulthood: evidence from 3 Brazilian birth cohorts. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.95, p. 465–70, 2012.

BARROS, Fernando C. et al. Caesarean sections and the prevalence of preterm and early-term births in Brazil: secondary analyses of national birth registration. **BMJ Open**, v.8, n. e021538, 2018.

BATISTA FILHO, Malaquias; RISSIN, Anete. A OMS e a epidemia de cesarianas. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 18, n.1, p. 5-6, 2018.

BAUR, Louise A. et al. The fatty acid composition of skeletal muscle membrane phospholipid: its relationship with the type of feeding and plasma glucose levels in young children. **Metabolism**, v.47, p. 106–12,1998.

BÉHAGUE, Dominique P.; VICTORA César L., BARROS, Fernando C. Consumer demand for caesarean sections in Brazil: informed decision making, patient choice, or social inequality? A population based birth cohort study linking ethnographic and epidemiological methods. **BMJ**, v. 324, n. 7343, p. 942-5, 2002.

BERNARDI, Juliana Rombaldi et al. Cesarean delivery and metabolic risk factors in young adults: a Brazilian birth cohort study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 102, n.2, p. 295–301, 2015.

BETRÁN, Ana Pilar et al. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990-2014. **PLoS ONE**, v.11, n. 2, p. 1-12, 2016.

BLUSTEIN, Jan et al. Association of caesarean delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years. **International Journal of Obesity**, v. 37, n. 7, p. 900–906, 2013.

BOCCOLINI, Cristiano Siqueira et al. Fatores que interferem no tempo entre o nascimento e a primeira mamada. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n.11, 2008.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. **Informações de Saúde: Proporção de partos cesáreos**. DATASUS, 2016. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>>.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. **Como nascem os brasileiros: uma análise da adequação da assistência pré-natal e das indicações de cesárea por critérios de risco epidemiológico a partir do Sinasc**. In: Saúde Brasil, 2017. Uma análise da situação de saúde e os desafios para o alcance dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável. Brasília: Ministério da Saúde, p. 19-38, 2018. Disponível em: [http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sinasc/saude\\_brasil\\_2017\\_analise\\_situacao\\_saude\\_desafios\\_objetivos\\_desenvolvimento\\_sustetantavel.pdf](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sinasc/saude_brasil_2017_analise_situacao_saude_desafios_objetivos_desenvolvimento_sustetantavel.pdf).

BURTON-JONES, Alan; SPENDER, J.C. **The Oxford Handbook of Human Capital**. Oxford University Press, 2011.

CAI, Meijin et al. Association of elective and emergency cesarean delivery with early childhood overweight at 12 months of age. **JAMA Network Open**, v. 1, n. 7, e185025, 2018.

CHU, S. et al. Cesarean section and risks of overweight and obesity in school-aged children: a population-based study. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 111, n. 12, p. 859-865, 2018.

CALVIN, Catherine M. et al. Intelligence in youth and all-cause-mortality: systematic review with meta-analysis. **International Journal Epidemiology**, v.40, p. 626–644, 2011.

CAMARGO-FIGUERA, Fábio Alberto et al. Early life determinants of low IQ at age 6 in children from the 2004 Pelotas Birth Cohort: a predictive approach. **BMC Pediatrics**, v. 14, n. 308, 2014.

CARDWELL, C. et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. **Diabetologia**, v.51, n.5, p. 726–735, 2008.

CHEN, Ginden et al. Associations of caesarean delivery and the occurrence of neurodevelopmental disorders, asthma or obesity in childhood based on Taiwan birth cohort study. **BMJ Open**, v. 7, n. e017086, p. 1-9, 2017.

COURNOT, M. et al. Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. **Neurology**, v. 67, n. 7, p. 1208-1214, 2006.

CORDEIRO, S.A. et al. Association between intestinal microbiota and the incidence of obesity and metabolic disorders. **International Journal of Nutrology**, v. 11, n.1, p. S24-S327, 2018.

CRYAN, John F.; DINAN, Timothy G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 13, p. 701–712, 2012.

CURRAN, Eileen A. et al. Birth by caesarean section and school performance in Swedish adolescents- a population-based study. **BMC Pregnancy Childbirth**, v. 7, n.121, p. 3-10, 2017.

DARMASSEELANE, Karthik et al. Mode of delivery and offspring body mass index, overweight and obesity in adult life: a systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v.9, n. 2, p. e87896, 2014.

DEARY, Ian J.; JOHNSON, W; HOULIHAN, L. M. Genetic foundations of human intelligence. **Human Genetics**, v. 126, p. 215–232, 2009.

DER, Geoff; BATTY, G. David; DEARY, Ian J. Effect of breast feeding on intelligence in children: prospective study, sibling pairs analysis, and meta-analysis. **BMJ**, v. 333, n. 945, 2006.

DIAS, Marcos Augusto Bastos et al. Trajetória das mulheres na definição pelo parto cesáreo: estudo de caso em duas unidades do sistema de saúde suplementar do estado do Rio de Janeiro. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.13, n.5, p.1521-1534, 2008.

DOMINGUES, Rosa Maria Soares Madeira et al. Processo de decisão pelo tipo de parto no Brasil: da preferência inicial das mulheres à via de parto final. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 1, p. S101-S116, 2014.

EIDE, M.G. et al. Breech delivery and intelligence: a population-based study of 8738 breech infants. **Obstetrics & Gynecology**, v. 105, n.1, p. 4-11, 2005.

ENTRINGER, Aline Piovezan et al. Análise de custo-efetividade do parto vaginal espontâneo e da cesariana eletiva para gestantes de risco habitual no Sistema Único de Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 5, p. e00022517, 2018a.

ENTRINGER, Aline Piovezan et al. Impacto orçamentário do parto vaginal espontâneo e da cesariana eletiva sem indicação clínica no Brasil. **Pan American Journal of Public Health**, v. 42, n. 116, 2018b.

EZZATI, Majid et al. Contributions of risk factors and medical care to cardiovascular mortality trends. **Nature Reviews Cardiology**, v. 12, n. 9, p. 508-30, 2015.

FAGAN, Jay; LEE, Yookyong. Effects of fathers' and mothers' cognitive stimulation and household income on toddlers' cognition: variations by family structure and child risk. **Fathering**, v.10, n.2, p. 140–158, 2012.

FAÚNDES, Aníbal; CECATTI, José Guilherme. A operação cesárea no Brasil: incidência, tendências, causas, consequências e propostas de ação. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 7, n. 2, p.150-73, 1991.

FENWICK, Jennifer et al. Why do women request caesarean section in a normal, healthy first pregnancy? **Midwifery**, v. 26, n. 4, p. 394–400, 2010.

FLEMMING, Kelli et al. The association between caesarean section and childhood obesity revisited: a cohort study. **Archives of Disease in Childhood**, v.98, p. 526–532, 2013.

FREITAS, Paulo Fontoura; SAKAE, Thiago Mamôru ; JACOMINO, Maria Eduarda M. Lebarbechon Polli. Fatores médicos e não-médicos associados às taxas de cesariana em um hospital universitário no Sul do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 5, p. 1051-1061, 2008.

FREITAS, Paulo Fontoura et al. Inequalities in cesarean delivery rates by ethnicity and hospital accessibility in Brazil. **Jornal Internacional de Ginecologia & Obstetrícia**, v. 07, n. 3, p.198-201, 2009.

FREITAS, Paulo Fontoura; FERNANDES, Tainiely Muller Barbosa. Associação entre fatores institucionais, perfil da assistência ao parto e as taxas de cesariana em Santa Catarina. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 19, n.3, p. 525-538, 2016.

GAILLARD, Romy. Maternal obesity during pregnancy and cardiovascular development and disease in the offspring. **European Journal of Epidemiology**, v. 30, n. 11, p. 1141–1152, 2015.

GALLAND, Leo. The gut microbiome and the brain. **Journal of Medicinal Food**, v. 17, p. 1261–1272, 2014.

GITAU, Rachel et al. Umbilical cortisol levels as an indicator of the fetal stress response to assisted vaginal delivery. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 98, n.1, p. 14-17, 2001.

GOLDANI, Helena A.S.; BETTIOL, Heloisa; BARBIERI, Marco A. SILVA, Antonio A.M.; AGRANONIK, Marilyn; MORAIS, Mauro B.; GOLDANI, Marcelo Z. Cesarean delivery is associated with an increased risk of obesity in adulthood in a Brazilian birth cohort study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 93, p. 1344–7, 2011.

GOLDANI, Marcelo Zubaran et al. Cesarean section and increased body mass index in school children: two cohort studies from distinct socioeconomic background areas in Brazil. **Nutrition Journal**, v. 12:104, 2013.

GOLDIN, Claudia. "**Human Capital**". In Handbook of Cliometrics, ed. Claude Diebolt and Michael Hauptert, Heidelberg, Germany: Springer Verlag., 55-86, 2016. Disponível em: [https://scholar.harvard.edu/files/goldin/files/goldin\\_humancapital.pdf](https://scholar.harvard.edu/files/goldin/files/goldin_humancapital.pdf). Acesso em 05 de outubro de 2019.

GRAHAM, H.; SURGEONS all. New York, Philosophical Library, 1957.

GUILLEMEAU J. **Childbirth or the happy delivery of women**. London: A Hartfield, 1612.

HACKMAN, D.A.; FARAH, M.J. Socioeconomic status and the developing brain **Trends in Cognitive Sciences**, v. 13, p. 65-73, 2009.

HAJI, Jenna et al. Delivery by Caesarean Section and Infant Cardiometabolic Status at One Year of Age. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 36, n. 10, p. 864-869, 2014.

HANSEN, S. et al. Birth by cesarean section in relation to adult offspring overweight and biomarkers of cardiometabolic risk. **International Journal of Obesity**, v. 42, p. 15–19, 2018.

HALLAL, Pedro .C. et al. Cohort Profile: The 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. **International Journal of Epidemiology**, v. 47, n.4, p. 1048–1048h, 2018.

HOBBS, Amy J. et al. The impact of caesarean section on breastfeeding initiation, duration and difficulties in the first four months postpartum. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 16, 2016.

HORTA, Bernardo Lessa et al. Birth by caesarean section and prevalence of risk factors for non-communicable diseases in young adults: a birth cohort study. **PLoS ONE**, v. 8, n. 9, p. e74301, 2013.

HORTA, Bernardo Lessa; MOLA, Christian Loret de; VICTORA, Cesar Gomes. Breastfeeding and intelligence: a systematic review and meta-analysis. **Acta Paediatrica**, v.104, n. 467, p. 14-29, 2015a.

HORTA, Bernardo Lessa; MOLA, Christian Loret de; VICTORA, Cesar Gomes. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Acta Paediatrica**, v. 104, n. S467, p. 30-37, 2015b.

HORTA, Bernardo Lessa et al. Cohort Profile Update: The 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. **International Journal of Epidemiology**, v. 44, n. 2, p. 441–441, 2015b.

HORTA, Bernardo Lessa; LIMA, Natalia Peixoto de. Breastfeeding and Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. **Current Diabetes Reports**, v. 19, n.1, 2019

HUH, Susanna Y. et al. Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study. **Archives of Disease in Childhood**, v. 97, n. 7, p. 610–616, 2011.

ISAACS, Elizabeth B. et al. Impact of breast milk on intelligence quotient, brain size, and white matter development. **Pediatric Research**, v. 67, p. 357– 62, 2010.

JONES, G; SCHNEIDER, W.J. Intelligence, Human Capital, and Economic Growth: A Bayesian Averaging of Classical Estimates (BACE) Approach. **Journal of Economic Growth**, v. 11, n.1, p. 71–93, 2006.

KALLIOMÄKI, Marko et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 87, p. 534–538, 2008.

KOLETZKO, B. et al. Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development. **Acta Paediatrica**, v. 90, n. 4, p. 460-464, 2001.

KELLY, Y. et al. What role for the home learning environment and parenting in reducing the socioeconomic gradient in child development? Findings from the Millennium Cohort Study. **Archives of Disease in Childhood**, v. 96, p. 832–837, 2011.

KHADEM, N.; KHADIVZADEH, T. The intelligence quotient of school aged children delivered by cesarean section and vaginal delivery. **Iranian Journal of Nursing and Midwifery**, v.15, n. 3, p.135-140, 2010.

LAVIN, Tina; PREEN, David B. Investigating Caesarean Section Birth as a Risk Factor for Childhood Overweight. **Childhood Obesity**, v. 14, n. 2, p. 131-138, 2018.

LEITER, Lawrence A. et al. Cardiometabolic risk in Canada: a detailed analysis and position paper by the cardiometabolic risk working group. **Canadian Journal Cardiology**, v. 27, n.2, p.e1-e33, 2011.

LI, Hong-tian et al. Cesarean delivery on maternal request and childhood intelligence: a cohort study. **Chinese Medical Journal**, v.124, n. 23, p. 3982–3987, 2011.

LI, H. Cesarean delivery, caesarean delivery on maternal request and childhood overweight: a Chinese birth cohort study of 181 380 children. **Pediatric Obesity**, v. 9, n. 1, p. 10-6. 2014.

LI, Nan et al. Impact of Early-Life Weight Status on Cognitive Abilities in Children. **Obesity**, v. 26, n. 6, p. 1088–1095, 2018.

LIANG, Jingjing et al. Association between Cesarean Section and Weight Status in Chinese Children and Adolescents: A National Survey. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 14, n. 1609, p. 1-12, 2017.

LIN Shi Lin; LEUNG, Gabriel M.; MARY, C. Mode of delivery and adiposity: Hong Kong's "Children of 1997" birth cohort. **Annals of Epidemiology**, v. 23, p. 693-699, 2013.

LIU, Shiliang et al. Maternal mortality and severe morbidity associated with low risk planned cesarean delivery versus planned vaginal delivery at term. **Canadian Medical Association Journal**, v. 176, p. 455-60, 2007.

MALACHIAS, M.V.B. et al. **7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia: suplemento 3, v. 107, n. 3, 2016. Disponível em: [http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05\\_HIPERTENSAO\\_ARTERIAL.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05_HIPERTENSAO_ARTERIAL.pdf)

McCALL, R.B. Childhood IQ's as predictors of adult educational and occupational status. **Science**, n.197, p. 482–483, 1977.

MENEZES, A.M.B. et al. Cesarean sections and risk of wheezing in childhood and adolescence: data from two birth cohort studies in Brazil. **Clinical and Experimental Allergy**, v.41, n.2, p. 218–223, 2011.

MESQUITA, Denise N. et al. Cesarean Section Is Associated with Increased Peripheral and Central Adiposity in Young Adulthood: Cohort Study. **PLoS ONE**, v. 8, n. 6, p. 1-8, 2013.

MILLER, Jennifer et al. Neurocognitive findings in Prader-Willi syndrome and early-onset morbid obesity. **The Journal of Pediatrics**, v. 149, n. 2, p. 192-198, 2006.

MORAES, Ana Carolina Franco de et al. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.58 n.4, 2014.

MOREIRA, Maria Elisabeth Lopes et al. Clinical practices in the hospital care of healthy newborn infant in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.30, p. S1-S12, 2014.

MORLEY, Ruth et al. Mode of delivery and childhood blood pressure. **Pediatric Research**, v. 47, p. 463-7, 2000.

MUELLER, N.T. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. **International Journal of Obesity**, v. 39, n. 4, p. 665–670, 2015.

NEU, Josef; RUSHING, Jona. Cesarean versus vaginal delivery: long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis. **Clinics in Perinatology**, v. 38, n.2, p. 321-331, 2011.

OLIVEIRA, José Egídio Paulo de et al. Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018**. São Paulo, Editora: Clannad, p. 1-383, 2017.

OLSZAK, Torsten et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. **Science**, v. 336, p.489–93, 2012.

OUNSTED, Margaret; SCOTT, Andrew; MOAR, Valerie. Delivery and development: to what extent can one associate cause and effect?. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 73, p. 786-792, 1980.

OSAVA, Ruth Hitomi et al. Caracterização das cesarianas em centro de parto normal. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n.6, p. 1036-1043, 2011.

PÁDUA, Karla Simônia de et al. Fatores associados à realização de cesariana em hospitais brasileiros. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 1, p. 70-9, 2010.

Parente, M.A.M. et al. Evidências do papel da escolaridade na organização cerebral. **Neuropsicologia Latinoamericana**, v.1, n.1, p. 71-80, 2009.

PARENTE, Raphael Câmara Medeiros et al. A história do nascimento (parte 1): cesariana. **FEMINA**, v.38, n. 9, p.481-486, 2010.

PATEL, Roshni R.; PETERS, Tim J.; MURPHY, Mikhail J. Prenatal risk factors for Caesarean section. Analyses of the ALSPAC cohort of 12,944 women in England. **International Journal of Epidemiology**, v. 34, n.2, p. 353-367, 2005.

PEI, Zhengcun et al. Cesarean Delivery and Risk of Childhood Obesity. **The Journal of Pediatrics**, v. 164, n. 5, p. 1068-1073, 2014.

PENDERS, John et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. **Pediatrics**, v. 118, p. 511–521, 2006.

PLUYMEN, Linda P. M. et al. Cesarean Delivery, Overweight throughout Childhood, and Blood Pressure in Adolescence. **The Journal of Pediatrics**, v. 179, p. 111-117.e3, 2016.

POLIDANO, Cain; ZHU, Anna; BORNSTEIN, Joel C. The relation between cesarean birth and child cognitive development. **Scientific Reports**, v. 7, n. 11483, 2017.

PORTELA, Daniel S. et al. Maternal obesity, environmental factors, cesarean delivery and breastfeeding as determinants of overweight and obesity in children: results from a cohort. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v.15, n. 94, p. 1-10, 2015.

ROEMERA, Frederick J.; ROWLAND, Douglas Y. Long-term developmental outcomes of method of delivery. **Early Human Development**, v.39, p.1-14, 1994.

REZENDE, J.M. **A primeira operação cesariana em parturiente viva**. In: À sombra do plátano: crônicas de história da medicina [online]. São Paulo: Editora Unifesp, pp. 171-172, 2009.

REYNOLDS, Rebecca M. et al. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. **BMJ**, v. 347, p. f4539–f4539, 2013.

RODRIGUES, Sílvia Manuela Leite; MARQUES, Paulo Manuel Marques. Vaginal delivery versus elective cesarean section and the impact on children's skill development. **Revista de Enfermagem Referência**, v. 4, n. 16, p. 107-116, 2018.

RUTAYISIRE, Erigene et al. Cesarean section may increase the risk of both overweight and obesity in preschool children. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 16, n. 338, p. 1-8, 2016.

SAHA, Sukanta et al. Advanced paternal age is associated with impaired neurocognitive outcomes during infancy and childhood. **PLoS Med**, v. 6, n.3, 2009.

SALEHI-ABARGOUEI, Amin et al. Caesarean delivery is associated with childhood general obesity but not abdominal obesity in Iranian elementary school children. **Acta Paediatrica**, v. 103, n.9, e383-7, 2014.

SANDALL, Jane et al. Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. **Lancet**, v. 392, p. 1349–57, 2018.

SANTOS; A.M.A. dos.; JACINTO, P.A.; TEJADA, C.A.O. Causalidade entre renda e saúde: uma análise através da abordagem de dados em painel com os estados do Brasil. **Estudos Econômicos**, v.42 n. 2, p. 229-261, 2012.

SCHIRMER, Melanie et al. Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity. **Cell**, v.167, p. 1125–36, 2016.

SCHLINZIG, T. et al. Epigenetic modulation at birth—altered DNA-methylation in white blood cells after caesarean section. **Acta Paediatrica**, v. 98, n. 7, p. 1096-1099, 2009.

SEWELL, J.E. **Cesarian Section: a brief history**. The American College of Obstetricians and Gynecologists in cooperation with the National Library of Medicine. **National Library of Medicine**, 1993.

SIGGERS, R. H. et al. Elective cesarean delivery affects gut maturation and delays microbial colonization but does not increase necrotizing enterocolitis in preterm pigs. **American Journal of Physiology Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 294, p. 929-38, 2008.

SMITH, Patrick M. et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. **Science**, v. 341, p. 569–73, 2013.

SMITHERS, L. G. et al. Cesarean birth is not associated with early childhood body mass index. **Pediatric Obesity**, v. 12, n. 1, p. 120–124, 2017.

SHRIER, I.; PLATT, R. W. Reducing bias through directed acyclic graphs. **BMC Medical Research Methodology**, v. 8, n. 1, 2008.

SOUZA JUNIOR, César de et al. Equidade inversa e desigualdades no acesso à tecnologia no parto em Santa Catarina, Brasil, 2000 a 2004. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 7, n. 4, p. 397-403, 2007.

STEER, Philip J; MODI, Neena. Elective caesarean sections--risks to the infant. **Lancet**, v. 374, n. 9691, p. 675–676, 2009.

STEPHENSON, Judith et al. Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. **Lancet**, v. 391, n. 10132, p. 1830–1841, 2018.

STERNBERG, R.J.; STERNBERG, K. **Cognitive Psychology**. United States of America: Wadsworth, 2012.

TARAS, Howard; POTTS-DATEMA, William. Chronic health conditions and student performance at school. **Journal of School Health**, v. 75, p. 255–266, 2005.

VICTORA, Cesar Gomes; BARROS, Fernando C. Cohort Profile: The 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort study. **International Journal of Epidemiology**, v. 35, p. 237–42, 2006.

VICTORA, Cesar Gomes et al. Saúde materno-infantil no Brasil: avanços e desafios. **Lancet** v. 377, p.1863 – 76, 2011.

VICTORA, Cesar Gomes et al. 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**, v. 3, n. 4, p. e199-e205, 2015.

VILLAR, J. et al. Maternal and neonatal individual risks and benefits associated with caesarean delivery: multicentre prospective study. **BMJ**, v. 335, n. 1025, p. 1-11, 2007.

VINDING, Rebecca Kofod et al. Cesarean Delivery and Body Mass Index at 6 months and Into Childhood. **Pediatrics**, v. 139, n. 6, e20164066, 2017.

WALKER, Susan P. et al. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. **Lancet**, v. 369, p. 145–157, 2007.

WANG, Liang et al. Cesarean section and the risk of overweight in grade 6 children. **European Journal of Pediatrics**, v. 172, n. 10, p. 1341-7, 2013.

WESLEY, Barbara D.; BERG, Bea J. van den; REECE, E. Albert. The effect of forceps delivery on cognitive development. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 169, n.5, p. 1091-1095, 1993.

WHO. World Health Organization. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Report of a WHO consultation. Geneva, 2000. v.894, p. 1-253.

WHO. World Health Organization. **Report of a WHO expert consultation: Waist circumference and waist-hip ratio**. Geneva, 2008.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO statement on caesarean section rates. World Health Organization**. Geneva, 2015. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/161442/WHO\\_RHR\\_15.02\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/161442/WHO_RHR_15.02_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y).

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Human Reproduction Programme. **WHO Statement on caesarean section rates**. Geneva: Reprod Health Matters, p. 149–50, 2015.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Noncommunicable diseases country profiles 2018**. Geneva: World Health Organization, p.1-224, 2018.

YUAN, Changzheng et al. Cesarean birth and risk of offspring obesity in childhood, adolescence and early adulthood. **JAMA Pediatrics**, v. 170, n. 11, e162385, 2016.

**SEÇÃO II. MODIFICAÇÕES DO PROJETO**

---

Algumas modificações foram realizadas no projeto original, as quais estão descritas a seguir.

### **1) Ordem dos artigos e alteração nos títulos**

O primeiro artigo realizado foi inicialmente considerado como artigo original 2 que ficou intitulado como: “*Association between cesarean section and human capital in adulthood: 1982 and 1993 Pelotas birth cohorts, Rio Grande do Sul State, Brazil*”. O segundo artigo foi considerado, de início, como artigo original 3, denominado: “*Cesarean section and cardiovascular metabolic risk factors in early adulthood*”. Por fim, o terceiro e último artigo na condição de artigo 1 ficou intitulado como: “*Associação entre cesariana e desempenho em testes de inteligência: Revisão Sistemática e Metanálise*”.

### **2) Artigo original 1: Association between cesarean section and human capital in adulthood: 1982 and 1993 Pelotas birth cohorts, Rio Grande do Sul State, Brazil**

No projeto foi planejado realizar a análise de mediação para avaliar o efeito indireto da amamentação na associação entre cesariana e o capital humano. No entanto, não foi observada associação e, por isso, não foi realizada a análise de mediação.

### **3) Artigo original 2: Cesarean section and cardiovascular metabolic risk factors in early adulthood**

Foram realizadas algumas alterações nas análises. Inicialmente, as coortes seriam analisadas separadamente, contudo os dados das duas coortes foram analisados em conjunto uma vez que a associação entre tipo de parto e fatores metabólicos de risco cardiovascular não foi modificada pela coorte ( $P$  para interação  $> 0,05$  para todas as variáveis). Diante disso, foi incluído como ajuste no modelo a variável coorte. Também foram incluídos como desfechos a obesidade ( $\text{IMC} \geq 30,0$  kg/m) e a obesidade abdominal (circunferência da cintura  $\geq 80$  cm para mulheres e  $\geq 94$  cm para homens).

#### **4) Análise de controle negativo**

A análise de controle negativo foi incluída nos artigos 1 e 2 com o objetivo de aumentar a inferência causal.

#### **4) Artigo original 3: Associação entre cesariana e desempenho em testes de inteligência: uma revisão sistemática**

No projeto foi planejado realizar uma metanálise, no entanto não foi possível devido ao pequeno número de estudos encontrados. Assim, conforme sugestão unânime da banca de avaliação, optou-se por realizar apenas uma revisão sistemática.

**SEÇÃO III. RELATÓRIO SOBRE A PREPARAÇÃO PARA O TRABALHO DE CAMPO**

O trabalho de campo previsto para a doutoranda seria realizado na Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1982 - acompanhamento dos 38 anos de idade. A coleta de dados teria início entre julho e setembro de 2020. Porém, em decorrência da pandemia por COVID-19, a partir de março de 2020, houve a suspensão do acompanhamento. A nova data para início das coletas foi em 2022. A preparação do trabalho de campo teve início em dezembro de 2019 com reuniões para a discussão de instrumentos a serem utilizados no questionário para a coleta de dados. A equipe contou com alunos de doutorado, pós-doutorado e professores. A doutoranda Mayra Fernandes foi responsável pela elaboração dos seguintes blocos dos questionários: Bloco C – Trabalho e, Bloco D – Família e Renda. Além disso, a discente também participou da tradução para o inglês dos dicionários da coorte de 1982 nos estudos de: Estudo Bucal, Estudo Obesidade e Estudo de Recrutadas.

#### **SEÇÃO IV. ARTIGOS**

---

Essa seção é composta de três artigos originais

ARTIGO 1

---

*Association between cesarean section and human capital in adulthood:*

*1982 and 1993 Pelotas birth cohorts, Rio Grande do Sul State, Brazil*

O artigo está publicado no Cadernos de Saúde Pública

Normas: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/submissao/instrucao-para-autores>

**Association between cesarean section and human capital in adulthood: 1982 and 1993****Pelotas birth cohorts, Rio Grande do Sul State, Brazil***C-section and human capital in adulthood*

Mayra Pacheco Fernandes, MSc<sup>1\*</sup>  
<http://orcid.org/0000-0001-9564-4674>

Natália Peixoto Lima, PhD<sup>1</sup>  
<http://orcid.org/0000-0002-7181-3717>

Fernando Celso Barros, PhD<sup>2</sup>  
<http://orcid.org/0000-0001-5973-1746>

Helen Gonçalves, PhD<sup>1</sup>  
<http://orcid.org/0000-0001-6470-3352>

Ana Maria Baptista Menezes, PhD<sup>1</sup>  
<http://orcid.org/0000-0002-2996-9427>

Fernando César Wehrmeister, PhD<sup>1</sup>  
<http://orcid.org/0000-0001-7137-1747>

Fernando Pires Hartwig, PhD<sup>1</sup>  
<http://orcid.org/0000-0003-3729-0710>

Bernardo Lessa Horta, PhD<sup>1</sup>  
<http://orcid.org/0000-0001-9843-412X>

<sup>1</sup> Federal University of Pelotas - Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, RS, Brazil.

<sup>2</sup> Catholic University of Pelotas - Postgraduate Program in Health and Behavior, Pelotas, RS, Brazil.

**\*Corresponding author:**

Mayra Pacheco Fernandes

Universidade Federal de Pelotas

Rua Marechal Deodoro, 1160 (3º andar), CEP: 96020-220, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil. Tel/fax: +55 (53) 3284-1300

E-mail: pfmayra@hotmail.com

**Abstract:**

This study aims to assess the association between mode of delivery and human capital among young adults enrolled in the 1982 and 1993 Pelotas birth cohorts, Rio Grande do Sul State, Brasil. In 1982 and 1993, the maternity hospitals of the municipality were daily visited, the births identified, and those live births, whose family lived in the urban area of Pelotas, were examined and their mothers interviewed. Information on mode of delivery, vaginal or cesarean, was provided by the mother in the perinatal study. Performance in intelligence tests achieved schooling and income were evaluated in the 30 years visit at the 1982 cohort. At the 1993 cohort, schooling and income were assessed at the 22 years visit, whereas IQ was evaluated at 18 years. Tobacco smoking in adulthood and type of school was used as negative outcomes to strength causal inference. Initially, cesarean section was positively associated with human capital at adulthood, with the exception of income in the 1993 cohort. After controlling for confounders, the magnitude of the associations was strongly reduced, and the regression coefficients were close to the null value. The negative outcome analysis showed that, after controlling for confounding variables, the mode of delivery was not associated with tobacco smoking and type of school. Suggesting that the variables included in the regression model to control for confounding, provided an adequate adjustment and it is unlikely that the results are due to residual confounding by socioeconomic status. On the other hand, considering the short- and long-term risks and the epidemic of cesarean sections, measures should be implemented to reduce its prevalence.

**Keywords:**

Cesarean Section; Parturition; Intelligence; Educational Status; Income

## Introduction

The prevalence of cesarean sections has increased worldwide, reaching epidemic proportions in some countries and has been named by the World Health Organization (WHO) as a “surgical epidemic”<sup>1</sup>. The highest prevalence has been observed in Latin America and Caribe (40.5%), North America (32.3%), and Oceania (31.1%)<sup>2,3</sup>. In Brazil, the proportion of cesarean section has increased from 15% in 1970 to 55.9% in 2018 (Brazilian Health Informatics Department – DATASUS. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>, accessed on 24/Apr/2020) and is the second highest worldwide, just behind Dominican Republic (56.4%)<sup>2</sup>.

Cesarean section following proper medical indication is associated with lower maternal and fetal morbidity and mortality, but without indication, it has short- and long-term negative consequences<sup>1,5,6</sup>. Short-term risks include a higher risk of preterm birth, respiratory morbidity in the newborn, and delayed initiation of breastfeeding<sup>6,7,8,9</sup>. In the long-term, cesarean section is associated with an increased risk of obesity<sup>10,11</sup> and allergic diseases<sup>12</sup> in adolescence or adulthood. Furthermore, it has also been reported that cesarean section would be negatively associated with performance in intelligence tests<sup>13</sup> and school performance<sup>14</sup>. Therefore, cesarean section could have long-term consequences on human capital, that is, resources, skills, and knowledge that improve the individual’s capacity in the labor market<sup>15,16</sup>.

Regarding the biological plausibility for a putative effect of cesarean section on human capital, gut microbiota is a possible mechanism. A diminished diversity in the microbiota has been observed among cesarean-born children<sup>17,18</sup>, as a consequence of the lack of exposure to vaginal microbiota at delivery, the dysbiosis of gut microbiota may affect the immune system, changing the levels of pro-inflammatory cytokines<sup>19</sup> associated with central nervous system function<sup>20</sup>. Also, some changes in tryptophan metabolism, a serotonin precursor, may occur, affecting the memory, humor and response to stressful events<sup>21,22</sup>.

Notably, negative associations (especially in analyses not accounting for socioeconomic variables) between cesarean section and human capital are unlikely due to residual confounding, because the prevalence of cesarean section is higher among women with high socioeconomic status<sup>23</sup>. On the other hand, residual confounding could bias a negative association in the direction of the null, or even turn a weak negative or null association into a positive association – i.e., higher human capital among cesarean-born individuals. In the latter scenario, unadjusted associations could be naively interpreted as supportive of a beneficial effect of cesarean section on human capital.

Considering the lack of evidence on the association between cesarean section and human capital and the possibility of strong confounding, analyses accounting for potential socioeconomic (and other) confounders are necessary in order to improve our understanding on the causal relationship between cesarean section and human capital. This study aimed to assess the association between mode of delivery and human capital among young adults enrolled in the 1982 and 1993 Pelotas birth cohorts using two strategies to address residual confounding.

## **Methods**

### **Study setting, design and participants**

This study is based on data from two birth cohorts conducted in Pelotas, a Southern Brazilian city. In 2010, the Gini index was 0.560 (DATASUS. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibge/censo/cnv/ginibr.def>, accessed on 20/Nov/2020), gross domestic product (GDP) is estimated to be BRL 17,353.15 per capita, and its human development index (HDI-M) is 0.739 (Brazilian Institute of Geography and Statistics. <https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010>, accessed on 20/Nov/2020).

In 1982 and 1993, the maternity hospitals of Pelotas were daily visited. The births identified and the live births whose families lived in the urban area of the municipality were examined, and their mothers interviewed, totaling 5,914 newborns in 1982<sup>24</sup> and 5,249 in 1993<sup>25</sup>. The proportion of home births in these years and the nonresponse rate at recruitment in the two cohorts were lower than 1%.

The cohort members have been followed for several times, from June 2012 to February 2013, the researchers tried to follow the whole 1982 cohort<sup>26</sup>. Whereas for the 1993 cohort, the 18-year follow-up was conducted from September 2011 to March 2012<sup>27</sup>, and the 22-year follow-up from October 2015 and July 2016<sup>28</sup>. The cohort members were searched and invited to visit the research clinic. Further details on the study methodology have been published elsewhere<sup>24,25,26,27,28</sup>.

In this analysis, those subjects with complete data on mode of delivery and at least one of the outcomes (performance in intelligence tests (IQ), achieved schooling and income) were included.

### **Exposure**

In the perinatal study, mothers were asked about the mode of delivery (vaginal or cesarean).

## **Outcome**

The following indicators of human capital were measured:

- a) IQ: intelligence scores were evaluated using the third version of the *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS-III)<sup>28,30,31</sup> (including arithmetic, digit symbol, similarities, and picture completion subtests). The tests were administered in the 30 and 18-years follow-up visits in the 1982 and 1993 cohorts, respectively, by trained psychologists who were unaware of the information on the participant mode of delivery.
- b) Achieved schooling: information on the complete years of formal education was gathered in the 30 and 22-years follow-up visits in the 1982 and 1993 cohorts, respectively.
- c) Income: the individual monthly income (Brazilian Reais) of participants at 30 and 22 years of age was assessed in the 1982 and 1993 cohorts, respectively. They were considered as income from work or any other source.

## **Covariates**

The following covariates (measured in the perinatal study) were considered as possible confounders; maternal skin color; maternal age in complete years; maternal schooling (complete years of formal education), monthly family income (in minimum wages); parity (number of previous deliveries); maternal smoking during pregnancy (yes, no); sex and maternal pre-pregnancy body mass index (information on maternal weight at the beginning of the pregnancy was retrieved from the antenatal card, or self-reported if the information was not available, whereas height was measured at the hospital admission by the hospital staff).

Paternal schooling (complete years of formal education) was collected in the two years visit of the 1982 cohort, whereas for the 1993 cohort this information was gathered in the perinatal study.

## **Statistical analysis**

Data analysis was conducted using Stata version 16.0 (<https://www.stata.com>). Analysis of variance and chi-square test were respectively used to compare the differences of means and proportions according to the mode of delivery. Crude and adjusted linear regression analyses were performed to assess the association between mode of delivery and human capital (IQ, schooling level, and income). Adjusted analyses were controlled for the above listed confounders. Furthermore, a negative outcome control approach was used to strength the causal inference on the association between mode of delivery and human

capital<sup>32,33</sup>. In the analysis of the negative outcome control, multiple linear regression was also used to control the confounders.

### **Negative outcome control**

According to the directed acyclic graph (DAG)<sup>34</sup> (Figure 1), tobacco smoking in adulthood and type of school attended by the cohort member (public or private) were used as negative outcomes. Assuming that mode of delivery is not causally associated with these outcomes and that the same factors that confound the association of mode of delivery with human capital would also bias the association with the negative outcomes, lack of association of mode of delivery with the negative outcomes would be indicative of lack of residual confounding<sup>32,33</sup>.

Although the assumption of shared confounders may not apply to all possible confounders of the association of mode of delivery with human capital, it is likely to apply to socioeconomic confounders, which are strong predictors of type of school and smoking behavior. Moreover, socioeconomic factors are likely to be the strongest confounders, considering the strong associations of socioeconomic position at birth with mode of delivery and human capital<sup>23</sup>. The assumption of no causal effect on the negative outcomes is particularly likely for type of school, which is strongly determined by social factors<sup>35</sup>. This is somewhat less plausible for smoking, which also has a strong social component, but also biological (e.g., genetic) determinants<sup>36,37</sup>. However, there is no established mechanism providing biological plausibility for a causal effect of mode of delivery on smoking behavior. Moreover, including this variable allowed performing the negative outcome control analysis in both cohorts.

### **Ethical considerations**

The Ethical Review Board of the Faculty of Medicine of the Federal University of Pelotas (UFPel) approved the study, and all participants signed an informed consent form. Project registered by protocol of number 16/12 in the 1982 cohort, and in the 1993 cohort the most recent protocol approved is number 1,250,366.

### **Results**

In 2012 and 2013, 3,701 (mean age 30.2 years) participants of the 1982 cohort were interviewed, which added to the 325 deaths identified among the study participants, represented a follow-up rate of 68.1%. For the 1993 cohort, in the 2011 and 2012 visit, 4,106

subjects (mean age 18.5 years) were interviewed, added to those 164 who died, representing 81.3% of the original cohort. In the 2015 and 2016 visit, 3,810 subjects (mean age 22.6 years) were evaluated, and the follow-up rate was 76.3%, after adding the 193 known to have died.

Information on mode of delivery and at least one of the measures of human capital was available for 3,671 subjects in the 1982 cohort, whereas for the 1993 cohort, 4,050 subjects were included in the analysis on the association of mode of delivery with IQ at 18 years, and for schooling level and income at 22 years at least 3,805 individuals were included. Table 1 shows that those subjects included in the analyses were more likely to belong to the families from intermediate socioeconomic categories and have mothers who were overweight at the beginning of the pregnancy. However, the magnitude of these differences was small, being less than 8.3 percentage points.

Table 2 shows that from 1982 to 1993, among those included in these analyses, most mothers were aged 20-29 years, had from five to eight years of schooling, and about two of every three families had an income lower than three minimum wages. In the same period, the prevalence of cesarean section slightly increased from 27.6% to 30.9%. Concerning human capital, mean IQ were 98.0 and 96.5 points at 30 and 18 years, respectively.

In both cohorts, socioeconomic condition (family income at birth, maternal and paternal schooling) and maternal age were positively associated with human capital at adulthood and cesarean section (Table 3 and 4). Only in the 1993 cohort, maternal age was not associated with income of the individual in adult life (Table 4). Prevalence of cesarean section was higher among those subjects whose mother was overweight at the beginning of the pregnancy, whereas, in the 1982 cohort, IQ and income at adulthood were lower among offspring of overweight mothers. For both cohorts, we observed that cesarean section was higher among non-smoking mothers and human capital was higher among offspring of mothers who did not smoke during pregnancy (Table 3 and 4).

In the unadjusted analysis, cesarean section was positively associated with human capital at adulthood, except for individual income in the 1993 cohort at 22 years. After covariate adjustment, the point estimates were strongly attenuated and the statistical evidence for an association became substantially lower than conventional significance levels ( $p > 0.3$  for all adjusted associations) (Table 5). Moreover, the 95% confidence intervals (95%CI) were narrow and only included coefficients of small magnitude.

Table 6 shows that the prevalence of smoking in adulthood was lower among the cesarean sectionborn, and the magnitude of the associations decreased after covariate adjustment. For type of school, the proportion of subjects who studied in a private school was

higher among those who were born by cesarean section, and after covariate adjustment the prevalence ratio was close to the null.

## Discussion

In these two cohorts that have been prospectively followed since birth in Pelotas, cesarean section is positively associated with human capital at adulthood. However, after covariate adjustment, the associations vanished and the regression coefficients were close to the null.

Few studies have evaluated the long-term consequences of cesarean section on human capital<sup>13,14,38,39,40,41,42,43</sup>, and to our knowledge the consequences of cesarean section on human capital in adulthood have not been previously evaluated. Some of these studies suggested that children born from cesarean sections have lower scores on cognitive tests in the areas of reading, writing, grammar, mathematics, vocabulary, and problem solving<sup>13</sup>, and an increased chance of poor school performance among adolescents<sup>14</sup>. Although the studies found statistically significant associations, the effect was small and probably not causally related, because most of these studies failed to adjust for confounding variables. Moreover, some studies have adjusted the estimates for possible mediators, which may have underestimated the magnitude of the associations<sup>34</sup> or introduced a collider bias<sup>44</sup>.

The observed absence of an association could be due to the lack of an effect of mode of delivery on human capital or to residual confounding. In order to assess the likelihood of residual confounding bias in our analyses, we used the negative outcome control approach<sup>32,33</sup>. Similarly to what was observed for human capital, the association with the negative outcomes disappeared after covariate adjustment, this suggests that the variables included in the regression model provided an adequate confounding adjustment<sup>32,33</sup>. Because in our setting the prevalence of cesarean section is positively associated with socioeconomic status<sup>23</sup>, which is also strongly related to human capital<sup>45</sup>. Socioeconomic confounding would tend to underestimate the association in the case of a strong negative effect of cesarean section on human capital or, in the case of a weak negative or no true causal effect, lead to a positive association<sup>32,33</sup>. Indeed, in our study, the positive associations of mode of delivery, with either human capital or the negative outcome control variables, disappeared after covariate adjustment. These findings reinforce the hypothesis that mode of delivery has no relevant long-term consequence on human capital in the studied population.

This study has some strengths as the prospective design that minimized the likelihood of information bias because the mode of delivery and the outcomes were measured with short

recall time. Moreover, a standardized test, employed by trained psychologists was used to assess IQ, which also reduced the likelihood of misclassification. In the same token, confounders were also evaluated with a short recall, decreasing measurement error and, thus, the possibility of residual confounding. Indeed, the negative outcome control analysis suggests that residual confounding is unlikely. Concerning selection bias, the relatively low attrition rate after up to 30 years, and the similar follow-up rate according to several baseline characteristics, including mode of delivery, suggests that it is unlikely that our results are due to these bias. Moreover, sample size was large enough to produce narrow 95%CI, which were only compatible with effects of small magnitude. This indicates that the adjusted analyses were sufficiently powered to detect meaningful effects, thus further corroborating the conclusion of no causal relationship between mode of delivery and human capital. Regarding the limitations, we were not able to specify the mode of delivery, classifying the cesarean section by medical indication and the vaginal delivery by use of intervention.

In this study, we failed to observe any long-term consequence of cesarean section on human capital. On the other hand, considering the short- and long-term risks related to cesarean section that did not follow a medical indication, and its epidemic proportions, public health measures should be implemented to reduce the prevalence of cesarean section. Further studies on this subject should adequately control for confounding factors, especially those related to the socioeconomic level.

### **Contributors**

M. P. Fernandes collaborated with the design and performed the data analysis and wrote the manuscript. N. P. Lima collaborated in the data analysis, reviewed the manuscript, and approved its final version. F. C. Barros designed the cohort study, reviewed the manuscript, and approved its final version. H. Gonçalves, A. M. B. Menezes, F. C. Wehrmeister and F. P. Hartwig reviewed the manuscript and approved its final version. B. L. Horta designed and planned the data analysis, collaborated in the writing of the manuscript, reviewed the manuscript, and approved its final version.

### **Informações adicionais**

ORCID: Mayra Pacheco Fernandes (0000-0001- 9564-4674); Natália Peixoto Lima (0000-0002- 7181-3717); Fernando C. Barros (0000-0001-5973- 1746); Helen Gonçalves (0000-0001-6470-3352); Ana Maria Baptista Menezes (0000-0002-2996- 9427); Fernando César

Wehrmeister (0000-0001- 7137-1747); Fernando Pires Hartwig (0000-0003- 3729-0710); Bernardo Lessa Horta (0000-0001- 9843-412X).

### **Acknowledgments**

We acknowledge the support from Brazilian Public Health Association (ABRASCO), Wellcome Trust, International Development Research Center, World Health Organization, Overseas Development Administration, European Union, National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX), Brazilian National Research Council (CNPq) and Brazilian Ministry of Health. This study was financed in part by the Brazilian Graduate Studies Coordinating Board (CAPES) – Finance Code 001.

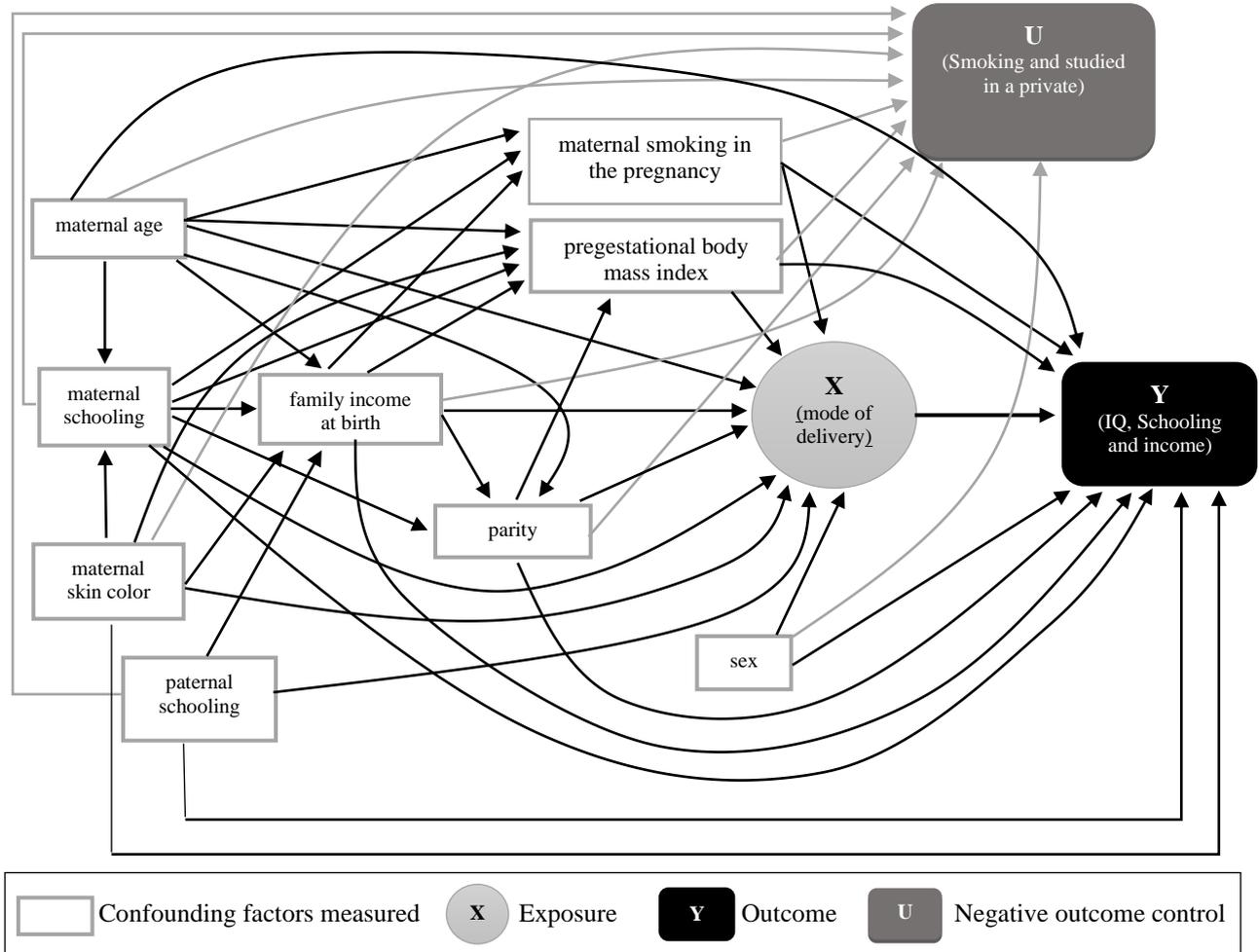
### **References**

1. World Health Organization. Statement on caesarean section rates. Geneva: World Health Organization; 2015.
2. Betrán AP, Ye J, Moller A-B, Zhang J, Gülmezoglu AM, Torloni MR. The increasing trend in caesarean section rates: global, regional and national estimates: 1990-2014. *PLoS One* 2016; 11:e0148343-e.
3. Boerma T, Ronsmans C, Melesse DY, Barros AJD, Barros FC, Juan L, et al. Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *Lancet* 2018; 392:1341-8.
4. Faúndes A, Cecatti JG. A operação cesárea no Brasil: incidência, tendências, causas, consequências e propostas de ação. *Cad Saúde Pública* 1991; 7:150-73.
5. Betran AP, Torloni MR, Zhang JJ, Gülmezoglu AM; WHO Working Group on Caesarean Section. WHO statement on caesarean section rates. *BJOG* 2016; 123:667-70.
6. Sandall J, Tribe RM, Avery L, Mola G, Visser GHA, Homer CSE, et al. Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. *Lancet* 2018; 392:1349-57.
7. Barros FC, Rabello Neto DL, Villar J, Kennedy SH, Silveira MF, Diaz-Rossello JL, et al. Caesarean sections and the prevalence of preterm and early-term births in Brazil: secondary analyses of national birth registration. *BMJ Open* 2018; 8:e021538-e.
8. Hobbs A, Mannion C, McDonald S, Brockway M, Tough S. The impact of caesarean section on breastfeeding initiation, duration and difficulties in the first four months postpartum. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16:90.

9. Villar J, Carroli G, Zavaleta N, Donner A, Wojdyla D, Faundes A, et al. Maternal and neonatal individual risks and benefits associated with caesarean delivery: multicentre prospective study. *BMJ* 2007; 335:1025.
10. Bar-Meir M, Friedlander Y, Calderon-Margalit R, Hochner H. Mode of delivery and offspring adiposity in late adolescence: the modifying role of maternal pre-pregnancy body size. *PLoS One* 2019; 14:e0209581-e.
11. Yuan C, Gaskins AJ, Blaine AI, Zhang C, Gillman MW, Missmer SA, et al. Association between cesarean birth and risk of obesity in offspring in childhood, adolescence, and early adulthood. *JAMA Pediatr* 2016; 170:e162385-e.
12. Chu S, Zhang Y, Jiang Y, Sun W, Zhu Q, Wang B, et al. Cesarean section without medical indication and risks of childhood allergic disorder, attenuated by breastfeeding. *Sci Rep* 2017; 7:9762.
13. Polidano C, Zhu A, Bornstein JC. The relation between cesarean birth and child cognitive development. *Sci Rep* 2017; 7:11483.
14. Curran EA, Kenny LC, Dalman C, Kearney PM, Cryan JF, Dinan TG, et al. Birth by caesarean section and school performance in Swedish adolescents: a population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17:121.
15. Burton-Jones A, Spender JC. *The Oxford Handbook of human capital*. New York/Oxford: Oxford University Press; 2011.
16. Claudia G. Human capital. In: Diebolt C, Hauptert M, editors. *Handbook of cliometrics*. Berlin: Springer Verlag; 2016. p. 55-86.
17. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 2014; 63:559-66.
18. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2016; 16:86.
19. Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29:247-64.
20. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe* 2015; 17:690-703.
21. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13:701-12.

22. Galland L. The gut microbiome and the brain. *J Med Food* 2014; 17:1261-72.
23. Barros AJD, Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR, Silveira M, Barros FC, et al. Patterns of deliveries in a Brazilian birth cohort: almost universal cesarean sections for the better-off. *Rev Saúde Pública* 2011; 45:635-43.
24. Barros FC, Victora CG, Horta BL, Gigante DP. Metodologia do estudo da coorte de nascimentos de 1982 a 2004-5, Pelotas, RS. *Rev Saúde Pública* 2008; 42:7-15.
25. Victora CG, Hallal PC, Araújo CLP, Menezes AMB, Wells JCK, Barros FC. Cohort profile: the 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Int J Epidemiol* 2007; 37:704-9.
26. Horta BL, Gigante DP, Gonçalves H, Santos Motta J, Loret de Mola C, Oliveira IO, et al. Cohort profile update: the 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Int J Epidemiol* 2015; 44:441-e.
27. Gonçalves H, Assunção MC, Wehrmeister FC, Oliveira IO, Barros FC, Victora CG, et al. Cohort profile update: the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort follow-up visits in adolescence. *Int J Epidemiol* 2014; 43:1082-8.
28. Gonçalves H, Wehrmeister FC, Assunção MCF, Tovo-Rodrigues L, Oliveira IO, Murray J, et al. Cohort profile update: the 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up at 22 years. *Int J Epidemiol* 2018; 47:1389-90e.
29. Coutinho ACAM, Nascimento E. Formas abreviadas do WAIS-III para avaliação da inteligência. *Aval Psicol* 2010; 9:25-33.
30. Nascimento E. Adaptação da terceira edição da escala Wechsler de inteligência para adultos (WAIS-III) para uso no contexto brasileiro. *Temas Psicol* 1998; 6:263-70.
31. Wechsler D, Villena MC. WAIS-III: manual para administração e avaliação. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004.
32. Lawlor DA, Tilling K, Davey Smith G. Triangulation in aetiological epidemiology. *Int J Epidemiol* 2016; 45:1866-86.
33. Lipsitch M, Tchetgen Tchetgen E, Cohen T. Negative controls: a tool for detecting confounding and bias in observational studies. *Epidemiology* 2010; 21:383-8.
34. Shrier I, Platt RW. Reducing bias through directed acyclic graphs. *BMC Med Res Methodol* 2008; 8:70.
35. Almeida AMF, Giovine MA, Alves MTG, Ziegler S. A educação privada na Argentina e no Brasil. *Educação e Pesquisa* 2017; 43:939-56.
36. Dogan MV, Beach SRH, Philibert RA. Genetically contextual effects of smoking on genome wide DNA methylation. *Am J Med Genet* 2017; 174:595-607.

37. Gage SH, Jones HJ, Taylor AE, Burgess S, Zammit S, Munafò MR. Investigating causality in associations between smoking initiation and schizophrenia using Mendelian randomization. *Sci Rep* 2017; 7:40653.
38. Eide MG, Oyen N, Skjaerven R, Irgens LM, Bjerkedal T, Nilsen ST. Breech delivery and intelligence: a population-based study of 8,738 breech infants. *Obstet Gynecol* 2005; 105:4-11.
39. Khadem N, Khadivzadeh T. The intelligence quotient of school aged children delivered by cesarean section and vaginal delivery. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2010; 15:135-40.
40. Li HT, Ye RW, Pei LJ, Ren AG, Zheng XY, Liu JM. Cesarean delivery on maternal request and childhood intelligence: a cohort study. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124:3982-7.
41. Ounsted M, Scott A, Moar V. Delivery and development: to what extent can one associate cause and effect? *J R Soc Med* 1980; 73:786-92.
42. Roemer FJ, Rowland DY. Long-term developmental outcomes of method of delivery. *Early Hum Dev* 1994;39:1-14.
43. Wesley BD, den Berg BJV, Reece EA. The effect of forceps delivery on cognitive development. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1091-5.
44. Cole SR, Platt RW, Schisterman EF, Chu H, Westreich D, Richardson D, et al. Illustrating bias due to conditioning on a collider. *Int J Epidemiol* 2010; 39:417-20.
45. Ballon M, Botton J, Charles MA, Carles S, Lauzon-Guillain B, Forhan A, et al. Socioeconomic inequalities in weight, height and body mass index from birth to 5 years. *Int J Obes* 2018; 42:1671-9.



**Figure 1.** Directed acyclic graph (DAG) - Mode of delivery, human capital and negative control outcomes.

**Table 1.** Proportion of participants included in the type of delivery analysis according to baseline characteristics: 1982 and 1993 Pelotas Birth Cohorts, Brazil.

	1982 Cohort (N=5914)		1993 Cohort (N=5249)	
	Original sample N *	Included in the analysis N (%)	Original sample N *	Included in the analysis N (%)
<b>Maternal age (years)</b>				
<20	845	550 (60.3)	879	751 (82.1)
20-29	3256	2106 (61.2)	2706	2327 (83.1)
>30	1487	1014 (65.0)	1470	1289 (84.1)
<b>Maternal schooling (years)</b>				
≤ 4	1816	1182 (60.3)	1389	1174 (80.0)
5 – 8	2317	1580 (64.4)	2341	2064 (85.2)
9 – 11	626	399 (61.0)	904	781 (84.6)
≥ 12	823	505 (60.2)	415	342 (80.1)
<b>Family income (minimum wage)</b>				
≤ 1	1167	723 (56.1)	908	782 (80.9)
1.1 – 3	2642	1804 (64.7)	2062	1787 (83.2)
3.1 – 6	1056	716 (65.6)	1177	1044 (86.7)
6.1 – 10	370	219 (57.3)	425	353 (81.5)
>10	328	192 (57.3)	379	322 (83.6)
<b>Pregestational body mass index</b>				
Normal (< 25 Kg/m <sup>2</sup> )	3689	2412 (62.2)	3818	3271 (82.6)
Overweight (≥ 25 Kg/m <sup>2</sup> )	1045	724 (66.1)	1096	983 (86.3)
<b>Maternal smoking in the pregnancy</b>				
No	3625	2385 (62.6)	3381	2917 (83.4)
Yes	1964	1286 (61.2)	1675	1451 (82.8)
<b>Type of delivery</b>				
Vaginal	4045	2657 (62.1)	3506	3018 (82.8)
Cesarean section	1544	1014 (62.1)	1550	1350 (84.3)

BMI: body mass index; MW: minimum wage.

\* Those subjects who were known to have died were excluded.

**Table 2.** Distribution of the studied population according to type of delivery and human capital. The 1982 and 1993 Pelotas Birth Cohorts, Brazil.

Variables measured at birth	1982 Cohort (N=3671)		1993 Cohort (N=4368)	
	N	%	N	%
<b>Maternal age (years)</b>				
<20	550	15.0	751	17.2
20-29	2106	57.4	2327	53.3
>30	1014	27.6	1289	29.5
<b>Maternal schooling (years)</b>				
≤ 4	1182	32.2	1174	26.9
5 – 8	1580	43.1	2064	47.4
9 – 11	399	10.9	781	17.9
≥ 12	505	13.8	342	7.8
<b>Family income (minimum wage)</b>				
≤ 1	723	19.8	782	18.2
1.1 – 3	1804	49.4	1787	41.7
3.1 – 6	716	19.6	1044	24.4
6.1 – 10	219	6.0	353	8.2
>10	192	5.2	322	7.5
<b>Type of delivery</b>				
Vaginal	2657	72.4	3018	69.1
Cesarean section	1014	27.6	1350	30.9
<b>Variables measured at adulthood</b>				
Intelligence Quotient (points)	98.0 (12.6)*		96.5 (12.7)*	
Achieved schooling (years)	11.3 (4.2)*		9,7 (2,5) *	
Monthly income (Brazilian Reais)	1000 (530 – 1891) **		960 (300 – 1400) **	

IQ: intelligence quotient; MW: minimum wage.

\* Mean (standard deviation);

\*\* Median (interquartile range).

**Table 3.** Type of delivery, IQ, income and schooling at adulthood according to the confounding variables. The 1982 Pelotas Birth Cohort, Brazil.

	1982 cohort				
	N	Cesarean section % (IC95%)	IQ (points) Mean (95%CI)	Schooling (years) Mean (95%CI)	Income (R\$) Mean (95%CI)
<b>Maternal skin color</b>		p=0.002*	p<0.001*	p=0.024*	p= 0.019*
White	3012	28.7 (26.7; 30.2)	99.2 (98.8; 99.7)	11.6 (11.5; 11.7)	1616 (1553; 1679)
Black	658	21.5 (19.1; 24.1)	92.1 (91.1; 93.0)	9.9 (9.6; 10.2)	978 (842.5; 1111)
<b>Maternal age (years)</b>		p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*	p= 0.006*
<20	550	22.2 (19.7; 25.1)	94.6 (93.5; 95.6)	10.2 (9.9; 10.6)	1192 (1045; 1341)
20-29	2106	25.4 (23.9; 26.8)	98.5 (98.0; 99.1)	11.4 (11.2; 11.6)	1573 (1497; 1649)
>30	1014	36.7 (33.3; 38.1)	98.7 (98.0; 99.5)	11.7 (11.5; 12.0)	1522 (1413; 1631)
<b>Maternal schooling (years)</b>		p<0.001*	p<0.001**	p<0.001**	p<0.001**
≤ 4	1182	19.8 (18.1; 21.7)	92.2 (91.6; 92.9)	9.2 (9.0; 9.4)	997 (901.1; 1092)
5 – 8	1580	26.1 (24.4; 27.9)	97.5 (97.0; 98.1)	11.1 (11.0; 11.3)	1355 (1273; 1438)
9 – 11	399	33.6 (30.1; 37.4)	103.2 (102.1; 104.3)	13.2 (12.8; 13.5)	1871 (1707; 2035)
≥ 12	505	45.4 (42.0; 48.8)	108.6 (107.6; 109.6)	15.3 (15.0; 15.7)	2852 (2706; 2998)
<b>Paternal schooling (years)</b>		p<0.001*	p<0.001**	p<0.001**	p<0.001**
≤ 4	884	19.7 (17.6; 21.9)	92.5 (91.8; 93.3)	9.2 (9.0; 9.5)	1067 (954.0; 1180)
5 – 8	1435	26.8 (24.9; 28.8)	97.5 (96.9; 98.1)	11.2 (11.0; 11.4)	1329 (1240; 1418)
9 – 11	406	35.5 (31.7; 39.5)	103.4 (102.2; 104.5)	13.2 (11.8; 13.5)	1913 (1746; 2080)
≥ 12	426	42.3 (38.7; 45.9)	108.2 (107.1; 109.3)	15.1 (14.8; 15.5)	2815 (2651; 2978)
<b>Family income at birth (MW)</b>		p<0.001*	p<0.001**	p<0.001**	p<0.001**
≤ 1	723	17.0 (15.0; 19.1)	91.5 (90.7; 92.4)	8.9 (8.6; 9.1)	940 (817.6; 1061)
1.1 – 3	1804	25.1 (23.5; 26.7)	96.6 (96.0; 97.1)	10.7 (10.6; 10.9)	1255 (1178; 1332)
3.1 – 6	716	36.3 (33.5; 39.2)	102 (101.2; 102.9)	13.1 (12.8; 13.4)	1894 (1772; 2017)
6.1 – 10	219	41.4 (36.5; 46.4)	106.7 (105.2; 108.3)	14.5 (14.0; 15.0)	2586 (2364; 2807)
>10	192	46.6 (41.3; 51.9)	110.4 (108.8; 112.1)	15.8 (15.3; 16.3)	3219 (2983; 3456)
<b>Parity</b>		p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*
Primiparous	1472	30.3 (28.5; 32.2)	100.1 (99.5; 100.8)	12.1 (11.9; 12.3)	1650 (1559; 1740)
Multiparous	2198	25.8 (24.4; 27.3)	96.5 (96.0; 97.1)	10.8 (10.6; 11.0)	1403 (1329; 1477)
<b>Pregestational body mass index</b>		p<0.001*	p= 0.034*	p=0.444*	p= 0.002*
Normal (< 25 Kg/m <sup>2</sup> )	2412	26.5 (25.2; 28.0)	98.9 (98.4; 99.4)	11.6 (11.5; 11.8)	1623 (1550; 1695)
Overweight (≥ 25 Kg/m <sup>2</sup> )	724	35.1 (32.4; 38.0)	97.8 (96.9; 98.7)	11.5 (11.2; 11.8)	1382 (1249; 1514)
<b>Maternal smoking in the pregnancy</b>		p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*	p= 0.001*
No	2385	29.4 (28.0; 30.9)	99.1 (98.6; 99.6)	11.7 (11.5; 11.8)	1572 (1501; 1643)
Yes	1286	24.3 (22.5; 26.1)	95.9 (95.2; 96.6)	10.7 (10.5; 10.9)	1371 (1274; 1468)
<b>Sex</b>		p=0.528*	p= 0.011*	p<0.001*	p<0.001*
Male	1772	27.8 (26.3; 29.4)	98.5 (97.9; 99.1)	10.9 (10.7; 11.1)	1933 (1853; 2013)
Female	1899	27.3 (25.7; 29.0)	97.5 (96.9; 98.0)	11.7 (11.5; 11.9)	1099 (1022; 1177)

95%CI: 95% confidence interval; BMI: body mass index; IQ: intelligence quotient; MW: minimum wage.

\* Test of heterogeneity;

\*\* Linear trend test.

**Table 4.** Type of delivery, IQ, income and schooling at adulthood according to the confounding variables. The 1993 Pelotas Birth Cohort, Brazil.

	1993 cohort				
	N	Cesarean section % (IC95%)	IQ (points) Mean (95%CI)	Schooling (years) Mean (95%CI)	Income (R\$) Mean (95%CI)
<b>Maternal skin color</b>		p= 0.001*	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001**
White	3357	32.0 (30.6; 33.5)	98.1 (97.7; 98.5)	10.0 (9.9; 10.1)	1043 (1006; 1081)
Black	810	25.0 (22.3; 27.8)	90.6 (89.7; 91.5)	8.8 (8.6; 8.9)	781.7 (707.9; 855.6)
Other	199	27.8 (22.4; 33.9)	92.8 (91.0; 94.6)	9.2 (8.8; 9.5)	906 (753.1; 1058)
<b>Maternal age (years)</b>		p<0.001*	p<0.001**	p<0.001**	p= 0.092*
<20	751	25.1 (22.4; 28.1)	93.8 (92.8; 94.7)	9.2 (9.0; 9.4)	1051 (973.3; 1129)
20-29	2327	28.2 (26.6; 30.0)	96.4 (95.8; 96.9)	9.8 (9.6; 9.9)	955 (910.2; 1000)
>30	1289	38.0 (35.7; 40.4)	98.2 (97.5; 98.9)	10.1 (10.0; 10.2)	1002 (940.5; 1063)
<b>Maternal schooling (years)</b>		p<0.001*	p<0.001**	p<0.001**	p<0.001**
≤ 4	1174	22.4 (20.4; 24.6)	90.4 (89.7; 91.1)	8.4 (8.3; 8.6)	862 (800.0; 923.6)
5 – 8	2064	27.4 (25.6; 29.2)	95.8 (95.2; 96.3)	9.7 (9.6; 9.8)	1009 (961.5; 1056)
9 – 11	781	38.1 (35.1; 41.3)	102.3 (101.5; 103.2)	10.9 (10.8; 11.1)	1050 (971.4; 1128)
≥ 12	342	59.7 (55.0; 64.3)	108.7 (107.4; 110.0)	11.7 (11.5; 12.0)	1185 (1056; 1313)
<b>Paternal schooling (years)</b>		p<0.001*	p<0.001**	p<0.001**	p= 0.001**
≤ 4	1022	22.5 (20.2; 24.9)	91.8 (91.1; 92.5)	8.7 (8.5; 8.8)	885 (817.9; 952.8)
5 – 8	2002	28.5 (26.7; 30.4)	95.7 (95.2; 96.2)	9.7 (9.6; 9.8)	1004 (955.8; 1051)
9 – 11	749	41.1 (38.0; 44.4)	102.1 (101.2; 103.0)	11.0 (10.9; 11.2)	1090 (1008; 1172)
≥ 12	294	52.3 (47.0; 57.4)	109.5 (108.1; 110.9)	11.6 (11.3; 11.8)	1060 (919.0; 1200)
<b>Family income at birth (MW)</b>		p<0.001*	p<0.001**	p<0.001**	p<0.001**
≤ 1	782	23.6 (21.0; 26.4)	90.3 (89.5; 91.2)	8.4 (8.2; 8.6)	846 (768.6; 923.9)
1.1 – 3	1787	24.7 (22.9; 26.5)	95.1 (94.6; 95.7)	9.5 (9.3; 9.6)	994 (943.6; 1044)
3.1 – 6	1044	33.4 (30.8; 36.1)	98.5 (97.7; 99.2)	10.4 (10.2; 10.5)	1003 (936.3; 1071)
6.1 – 10	353	45.3 (40.6; 50.0)	103.2 (101.9; 104.5)	11.0 (10.7; 11.2)	1107 (989.2; 1224)
>10	322	55.6 (50.6; 60.5)	106.3 (104.9; 107.6)	11.5 (11.2; 11.7)	1157 (1024; 1289)
<b>Parity</b>		p= 0.001*	p<0.001*	p<0.001*	p= 0.007*
Primiparous	1537	34.0 (31.8; 36.1)	98.4 (97.7; 99.0)	10.3 (10.2; 10.4)	1047 (991.4; 1102)
Multiparous	2831	28.7 (27.1; 30.2)	95.4 (94.9; 95.9)	9.5 (9.4; 9.6)	952.2 (911.5; 992.9)
<b>Pregestational body mass index</b>		p<0.001*	p= 0.889	p= 0.963*	p= 0.455*
Normal (< 25 Kg/m <sup>2</sup> )	3271	28.9 (27.5; 30.3)	96.7 (96.2; 97.1)	9.8 (9.7; 9.9)	982.3 (944.2; 1020)
Overweight (≥ 25 Kg/m <sup>2</sup> )	983	37.1 (34.3; 39.9)	96.6 (95.8; 97.4)	9.8 (9.6; 10.0)	1012 (942.8; 1082)
<b>Maternal smoking in the pregnancy</b>		p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*	p= 0.018*
No	2917	33.3 (31.7; 34.8)	97.7 (97.3; 98.2)	10.1 (10.0; 10.1)	1013 (973.2; 1053)
Yes	1451	25.1 (23.1; 27.1)	93.9 (93.2; 94.5)	9.2 (9.0; 9.3)	929.2 (872.0; 986.4)
<b>Sex</b>		p= 0.979*	p= 0.076*	p<0.001*	p<0.001*
Male	2118	30.4 (28.7; 32.2)	96.1 (95.5; 96.7)	9.3 (9.2; 9.5)	1304 (1259; 1348)
Female	2250	30.6 (28.9; 32.4)	96.8 (96.3; 97.3)	10.1 (10.0; 10.2)	676.9 (633.5; 720.4)

95%CI: 95% confidence interval; BMI: body mass index; IQ: intelligence quotient; MW: minimum wage.

\* Test of heterogeneity;

\*\* Linear trend test.

**Table 5.** IQ, achieved schooling and income at adulthood according to type of delivery. The 1982 and 1993 Pelotas Birth Cohorts, Brazil.

	Type of delivery		P-value
	Vaginal	Cesarean section	
<b>1982 cohort</b>			
<b>IQ (points)</b>			
Mean (95% CI)	96.9 (96.4; 97.4)	100.8 (100.0; 101.5)	
$\beta$ crude (95% CI)	Ref. (0)	3.9 (3.0; 4.8)	<0.001
$\beta$ adjusted (95% CI)	Ref. (0)	0.4 (-0.4; 1.2)	0.314
<b>Schooling (years)</b>			
Mean (95% CI)	10.9 (10.8; 11)	12.3 (12.0; 12.5)	
$\beta$ crude (95% CI)	Ref. (0)	1.4 (1.1; 1.7)	0.001
$\beta$ adjusted (95% CI)	Ref. (0)	0.08 (-0.2; 0.3)	0.557
<b>Income (R\$)</b>			
Mean (95% CI)	1401 (1334; 1469)	1765 (1656; 1874)	
$\beta$ crude (95% CI)	Ref. (0)	363.4 (235.4; 491.4)	0.001
$\beta$ adjusted (95% CI)	Ref. (0)	31.8 (-88.0; 151.6)	0.603
<b>1993 cohort</b>			
<b>IQ (points)</b>			
Mean (95% CI)	95.4 (95.0; 95.9)	98.7 (98.0; 99.4)	
$\beta$ crude (95% CI)	Ref. (0)	3.3 (2.4; 4.1)	0.001
$\beta$ adjusted (95% CI)	Ref. (0)	-0.2 (-1.0; 0.6)	0.643
<b>Schooling (years)</b>			
Mean (95% CI)	9.5 (9.4; 9.6)	10.2 (10.1; 10.4)	
$\beta$ crude (95% CI)	Ref. (0)	0.70 (0.53; 0.86)	0.001
$\beta$ adjusted (95% CI)	Ref. (0)	-0.008 (-0.2; 0.1)	0.916
<b>Income (R\$)</b>			
Mean (95% CI)	970.7 (931.5; 1010)	1020 (960.3; 1080)	
$\beta$ crude (95% CI)	Ref. (0)	49.4 (-22.1; 121.0)	0.176
$\beta$ adjusted (95% CI)	Ref. (0)	31.6 (-41.5; 104.7)	0.396

$\beta$ : linear regress; 95%CI: 95% confidence interval; 95%CI: 95% confidence interval; Ref.: reference.

Note: adjusted for: skin color, maternal age, maternal schooling, paternal schooling, family income at birth, parity, maternal smoking in the pregnancy, pregestational body mass index and sex.

**Table 6.** Negative outcome control analysis. The 1982 and 1993 Pelotas Birth Cohorts, Brazil.

	Type of delivery		P-value
	Vaginal	Cesarean section	
<b>1982 cohort</b>			
<b>Smoking at 30 years</b>			
PR crude (95% CI)	Ref. (1)	0.83 (0.73; 0.96)	0.010
PR adjusted (95% CI)	Ref. (1)	0.94 (0.82; 1.08)	0.387
<b>Studied in a private school</b>			
PR crude (95% CI)	Ref. (1)	1.16 (1.03; 1.30)	0.014
PR adjusted (95% CI)	Ref. (1)	1.01 (0.90; 1.13)	0.900
<b>1993 cohort</b>			
<b>Smoking at 22 years</b>			
PR crude (95% CI)	Ref. (1)	0.90 (0.81; 1.01)	0.086
PR adjusted (95% CI)	Ref. (1)	1.08 (0.95; 1.22)	0.222

95% CI: 95% confidence interval; PR: prevalence ratio; Ref.: reference.

Note: adjusted for: skin color, maternal age, maternal schooling, paternal schooling, family income at birth, parity, maternal smoking in the pregnancy, pregestational body mass index and sex.

---

**ARTIGO 2**

*Cesarean section and cardiovascular metabolic risk factors in early adulthood*

Será submetido à revista Journal of Developmental Origins of Health and Disease

Normas: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-developmental-origins-of-health-and-disease/information/author-instructions/preparing-your-materials>

## Cesarean section and cardiovascular metabolic risk factors in early adulthood

### *Cesarean section and cardiometabolic risk factor*

Mayra Pacheco Fernandes, MSc<sup>1\*</sup>  
<http://orcid.org/0000-0001-9564-4674>

Natália Peixoto Lima, PhD<sup>1</sup>  
<http://orcid.org/0000-0002-7181-3717>

Fernando Celso Barros, PhD<sup>2</sup>  
<http://orcid.org/0000-0001-5973-1746>

Helen Gonçalves, PhD<sup>1</sup>  
<http://orcid.org/0000-0001-6470-3352>

Ana Maria Baptista Menezes, PhD<sup>1</sup>  
<http://orcid.org/0000-0002-2996-9427>

Fernando César Wehrmeister, PhD<sup>1</sup>  
<http://orcid.org/0000-0001-7137-1747>

Fernando Pires Hartwig, PhD<sup>1</sup>  
<http://orcid.org/0000-0003-3729-0710>

Bernardo Lessa Horta, PhD<sup>1</sup>  
<http://orcid.org/0000-0001-9843-412X>

<sup>1</sup> Federal University of Pelotas - Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, RS, Brazil.

<sup>2</sup> Catholic University of Pelotas - Postgraduate Program in Health and Behavior, Pelotas, RS, Brazil.

#### **\*Corresponding author:**

Mayra Pacheco Fernandes  
Universidade Federal de Pelotas  
Rua Marechal Deodoro, 1160 (3º andar), CEP: 96020-220, Pelotas, Rio Grande do Sul,  
Brazil. Tel/fax: +55 (53) 3284-1300  
E-mail: pfmayra@hotmail.com

## Abstract

This study aimed at assessing the association between caesarean section and cardiovascular metabolic risk factors in early adulthood in two birth cohorts. In 1982 and 1993, all hospital births in the city of Pelotas, southern Brazil, were identified, and those live births whose family lived in the city's urban area were examined and have been prospectively followed. At a mean age of 30 and 22 years, the 1982 and 1993 cohorts, respectively, were followed, and the following cardiovascular metabolic risk factors assessed: body mass index (BMI), waist circumference (WC), systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol, triglycerides, glucose, glycated hemoglobin, C-reactive protein, obesity (BMI  $\geq 30.0$  kg/m<sup>2</sup>) and abdominal obesity (waist circumference  $\geq 80$  cm for women and  $\geq 94$  cm for men). The prevalence of caesarean section was 27.7% in 1982 and 31.1% in 1993. Even after controlling for confounding factors, BMI ( $\beta$  0.48; 95% CI 0.19-0.77), WC ( $\beta$  0.78; 95% CI 0.16-1.40), triglycerides ( $\beta$  1.03; 95% CI 1.00-1.06), obesity (PR 1.21; 95% CI 1.08-1.34) and abdominal obesity (PR 1.12; 95% CI 1.04-1.21) were higher among individuals delivered by caesarean section. However, no association was observed with systolic blood pressure, diastolic blood pressure, total cholesterol, glucose, glycosylated hemoglobin and C-reactive protein. In the negative outcomes analysis, after controlling for confounding, caesarean section was not associated with smoking in adulthood, suggesting that the confounding variables included in the regression model allowed an adequate control for confounding. In the mediation analysis, breastfeeding (8.6%) captured a small portion the total effect of caesarean section on BMI; WC (32.5%) and BMI (44.7%) captured a portion of the total effect of caesarean section on triglycerides; but statistical evidence for the indirect effect was not strong enough to reject the null. Caesarean section was associated with a small increase in body mass index, waist circumference, triglycerides, and increased risk of obesity and abdominal obesity.

**Keywords:** caesarean section, mode of delivery, cardiometabolic risk factor, risk factors for heart disease, mediation analysis.

## Introduction

Obesity, disorders of glucose and lipid metabolism, and hypertension are associated with an increased risk of developing cardiovascular disease (CVD)<sup>1, 2</sup>. For example, the risk of ischemic heart disease is 21% higher in individuals with high non-HDL cholesterol<sup>3</sup>, while hypertension increases the risk of cardiovascular disease by 2.9 and 2.0 times among men and women, in individuals 35 to 64 years of age<sup>4</sup>. These factors are also called cardiovascular metabolic risk factors and are determined by genetic, immunological, and environmental characteristics<sup>1, 2, 5, 6</sup>. Evidence suggests that early life exposures, including the mode of delivery, may be associated with the development of cardiovascular metabolic risk factors<sup>6, 7</sup>.

The evidence on the association between mode of delivery and cardiovascular metabolic risk factors in adulthood are unclear. A meta-analysis that included 15 studies reported that caesarean section increased the odds of overweight and obesity in adulthood (individuals aged 18 to 70 years) by 1.26 (95% confidence interval 1.16, 1.38) and 1.22 (95% confidence interval 1.05, 1.42), respectively<sup>8</sup>. On the other hand, few studies have assessed the association with other cardiovascular metabolic risk factors in adulthood, and it has been reported that caesarean section is associated with higher mean of the: systolic blood pressure<sup>9</sup>, waist circumference<sup>10</sup>, total cholesterol<sup>7</sup> and LDL<sup>7</sup>.

It has been suggested that the association of caesarean section with cardiovascular metabolic risk factors in adulthood could be mediated by body composition. In addition, this association could be due to other mechanisms, such as intestinal dysbiosis and physiological adaptation. Intestinal dysbiosis would be due to the lack of contact with maternal vaginal flora<sup>11, 12</sup>, and would be associated with immunoregulatory alterations and chronic inflammatory conditions, such as obesity<sup>13, 14</sup>. Because children born by caesarean section who had not gone into labour are not exposed to hormones that would prepare them for birth and the postnatal environment, the lack of exposure to such physiological adaptation would increase the risk of overweight/obesity<sup>15-17</sup>. Furthermore, these children suffer different hormonal, physical and medical interventions during birth that may alter their physiology<sup>18</sup>.

This study aimed at assessing the association of caesarean section with cardiovascular metabolic risk factors in early adults from the 1982 and 1993 Pelotas birth cohorts. A negative control strategy was used to assess whether the observed associations were due to residual confounding. We also assessed the indirect effect of body mass index and waist circumference.

## Methods

### *Sample and participants*

In 1982 and 1993, all maternity hospitals in Pelotas, a southern Brazilian city, were visited daily and all deliveries were identified. Those live births whose families lived in the urban area of the city were examined and their mothers interviewed immediately after delivery (5,914 births in 1982 and 5,249 births in 1993). The proportion of home births in these years and the nonresponse rate at recruitment in the two cohorts were lower than 1%. These individuals have been prospectively followed up at different moments of the life cycle.

The present article used the data from the 30-year follow-up of the 1982 cohort<sup>19</sup>, which occurred between June 2012 and February 2013, and the 22-year follow-up of the 1993 cohort, conducted between October 2015 and July 2016<sup>20</sup>. During these visits, participants were invited to attend the research clinic of the Epidemiological Research Centre, Federal University of Pelotas, where they were interviewed, examined, and donated a blood sample. Detailed information on the cohort's methodology has been published elsewhere<sup>19-21</sup>. Women who reported being pregnant during the interview were excluded from the assessments (37 and 36 women in the 1982 and 1993 cohorts, respectively). In the present study, individuals with information on the mode of delivery and at least one of the cardiovascular metabolic risk factors were included.

### *Exposure variable*

In both cohorts, information on the mode of delivery (vaginal or caesarean) was obtained in the perinatal visit.

### *Outcomes*

The following cardiovascular metabolic risk factors were measured:

- *Body mass index (in kg/m<sup>2</sup>):* Weight was measured with the Bod Pod scale and height with a portable stadiometer (0.1 cm accuracy). Body mass index (BMI) was estimated by dividing weight (in kg) by height squared (in meters). Weight was measured with the scales attached to the Bod Pod equipment with an accuracy of 150 Kg, the scale was calibrated weekly.
- *Obesity:* was defined using the cutoff point proposed by WHO<sup>22</sup>, those subjects with a BMI  $\geq 30.0$  kg/m<sup>2</sup> were considered as obese.

- *Waist circumference (in cm)*: was measured with the individual standing, arms relaxed at the side of the body and feet together, using an inextensible measuring tape, with precision of 0.1 cm, in the horizontal plane around the narrowest part of the waist. In obese subjects, the measurement was performed in the horizontal plane, at the point between the last rib and the iliac crest. The measurement was taken twice. However, when the difference between these measurements was greater than 1 cm, a third evaluation was performed, and the mean of the measurements was used in the analysis.
- *Abdominal obesity*: was defined by a waist circumference  $\geq 80$  cm for women and  $\geq 94$  cm for men, as proposed by WHO<sup>23</sup>.
- *Systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure*: was measured using an Omron automatic device model HEM-705CP INTO, with a cuff size appropriate for the arm diameter. Two measurements were performed, one at the beginning of anthropometry and another at the end (minimum interval of 2 min), with the individual seated, legs uncrossed, left arm supported at heart height. In the analysis, the mean of the two measurements of systolic and diastolic blood pressure (in mmHg) was used.
- *Cholesterol (mg/dl)*: was measured using direct ultra-sensitive method with the Selectra 2 equipment - Merck.
- *Triglycerides (mg/dl)*: was evaluated using an automated colorimetric enzymatic method, BS-380, Mindray.
- *Random blood glucose*: was assessed from a fingertip blood sample using a portable glucometer (Accu-Check Advantage - Roche). Because glucose levels vary according to fasting time, we adjusted glucose levels for time since last meal using linear regression models with glucose as the dependent variable and time since last meal as independent variable.
- *C-reactive protein (CRP)*: was measured using an Immulite chemiluminescent immunoassay (Siemens). Because the lower detection limit was 0.1 mg/l, measurements below this value were converted to 0.05 mg/l. Individuals with CRP  $>10$  mg/l (cohort 82, n=323; cohort 93, n=205) were excluded from CRP analyses, because such levels usually indicate acute conditions. Pregnant women and those using oral contraceptives (cohort 82, n=1,194; cohort 93, n=1,184) were also excluded from analyses involving CRP because they had elevated CRP levels<sup>24</sup>.

Anthropometric measurements were collected by trained and standardized anthropometrists.

### *Covariates*

The following variables were considered as potential confounding factors: maternal skin colour; maternal age in completed years; maternal education (completed years); monthly family income (in minimum wages); parity (number of previous births); maternal smoking during pregnancy (yes, no); maternal pre-pregnancy body mass index (information on maternal weight at the beginning of the pregnancy was obtained from the prenatal card, or self-reported if this information was not available on the card, and height was measured on hospital admission by hospital staff), sex and cohort.

### *Negative outcome control*

To strengthen the causal inference on the association of mode of delivery with cardiovascular metabolic risk factors, we used the negative control outcome analysis. Smoking was used as negative outcome, and was defined as current cigarette consumption.

The negative control strategy was used to assess whether confounding adjustment was adequate. This is particularly important given that the body of evidence is based on observational studies, which are prone to residual confounding. In this analysis, we tested the association of mode of delivery with the negative outcome, according to the directed acyclic graph (DAG) (Supplementary Figure S1), assuming that mode of delivery had no causal relationship with smoking and that confounding factors of the relationship between mode of delivery and the cardiovascular metabolic risk factors were also confounding the association between mode of delivery and the negative outcome. Indeed, confounding factors were associated with negative outcome. If an association between mode of delivery and the negative outcome was observed even after adjustment for confounding factors, this would be an indicator that the association between caesarean section and cardiovascular metabolic risk factors could be due to residual confounding<sup>25</sup>.

### **Mediation analysis**

The relationship of the mediators between exposure and outcomes was presented in a DAG<sup>26</sup> (Supplementary Figure S2)

### *Breastfeeding*

Information on breastfeeding duration was collected in the 1984 and 1986 visit in the 1982 cohort and the earliest information on the age at which breastfeeding stopped completely was used.

Mediation analysis was carried out with data from the 1982 cohort only, because the follow-ups up to age four years in the 1993 cohort were sample-restricted. Thus, we do not have information on the duration of breastfeeding, for all individuals. Maternal skin colour, maternal age, maternal education, family income, parity, pre-pregnancy BMI, maternal smoking, and sex of the individual were considered as base confounders, birth weight was considered as post confounder.

### *BMI and waist circumference*

The indirect effect of BMI and waist circumference was assessed with data from follow-ups at 30 and 22 years in the 1982 and 1993 cohorts, respectively. We have previously described how BMI and waist circumference were measured. Maternal skin colour, maternal age, maternal education, family income, parity, pre-pregnancy BMI, maternal smoking, sex of the individual, and cohort were considered as base confounders, whereas education, individual income, and physical activity ( $\geq 150$  minutes/week) in adulthood (variables collected at 30- and 22-years follow-ups of the 1982 and 1993 cohorts, respectively) were considered as post confounders.

### *Data analysis*

Data analysis was performed using Stata version 16.0 (StataCorp, College Station, TX, USA). Data from the two cohorts were analyzed together because the association between mode of delivery and metabolic cardiovascular risk factors was not modified by cohort (P for interaction  $>0.05$  for all variables) (Supplementary Table S1). C-reactive protein and triglycerides (mg/L) were log transformed ( $\ln$ mg/L) due to asymmetric distribution. In the crude analysis, means were compared using analysis of variance (ANOVA). Adjusted analyses were performed for each outcome using linear regression for continuous outcomes and Poisson regression with robust variance estimation for dichotomous outcomes. Estimates were adjusted for potential confounding factors. G-computation (Stata package: st0238) was used to estimate the direct effect of caesarean section and the indirect effect of breastfeeding, BMI, and waist circumference in adulthood, standard error was estimated using bootstrap replications (10000). Mediation analysis used G-computation to estimate: the total causal

effect (TCE) representing the total effect of the association of caesarean section with cardiovascular metabolic risk factors controlled by the mediator; the natural indirect effect (NIE) representing the effect of the association of caesarean section with cardiovascular metabolic risk factors through a mediator (BMI and waist circumference in adulthood); the natural direct effect<sup>27</sup> representing the effect of the association between caesarean section and metabolic cardiovascular risk factors. Thus, TCE is the sum of NDE and NIE and the proportion of the mediated effect was obtained by the formula:  $(NIE / TCE) * 100^{28}$ .

### ***Ethical aspects***

The Research Ethics Committee of the Medical School of the Federal University of Pelotas (UFPel) approved the studies and all participants signed the informed consent form. The projects were registered under protocol number 16/12 for the 1982 cohort, and for the 1993 cohort has registration number 1.250.366.

### **Results**

At 30 years, 3,629 participants of the 1982 cohort had complete information on the mode of delivery and at least one of the cardiovascular metabolic risk factors. In the 1993 cohort, information was available for 4,239 individuals at 22 years of age. Table 1 presents the characteristics of the individuals included in the analyses. In the perinatal study, more than half of the mothers were aged between 20 and 29 years. About one third of the mothers had four or less years of schooling and more than 60% of the participants were born in families with a monthly income of less than 3 minimum wages. The prevalence of caesarean section increased from 27.7% in 1982 to 31.1% in 1993. Regarding the cardiovascular metabolic risk factors, participants of the 1982 cohort had higher mean BMI, waist circumference, diastolic blood pressure, non-HDL-cholesterol, glycated hemoglobin, and C-reactive protein in relation to those of the 1993 cohort. Mean blood glucose levels were similar among the cohorts.

Table 2 shows that the prevalence of caesarean section was higher among primiparous women, overweight, who did not smoke during pregnancy and with higher socioeconomic status.

Because there was no strong statistical evidence that sex modified the association of caesarean section with cardiovascular metabolic risk factors (P for interaction > 0.08), we did not stratify the analysis according to sex (Supplementary Table S2). In both crude and covariate-adjusted analyses, BMI, waist circumference, triglycerides and obesity were higher among those born by caesarean section (Table 3). Individuals delivered by caesarean section

had a higher mean BMI [0.48 kg/m<sup>2</sup> (95%CI 0.19;0.77)], waist circumference [0.78 cm (95%CI 0.16;1.40)], and triglyceride [1.03 times (95%CI 1.00;1.06)]. Furthermore, those delivered by caesarean section had a 21% higher risk of obesity (95%CI 1.08;1.34) and 12% higher risk of abdominal obesity (95%CI 1.04;1.21) in adulthood. These associations continued to be observed after adjustment for birth weight. There was no association between caesarean section and systolic blood pressure, diastolic blood pressure, total cholesterol, glucose, glycosylated hemoglobin, and C-reactive protein.

Table 4 presents the crude and adjusted analysis for negative outcome. In crude analysis, caesarean section was associated with smoking in adulthood, but after adjustment for confounding factors, this associations vanished.

Table 5 shows the results of the mediation analysis. Breastfeeding captured 8.6% of the association between caesarean section and BMI at age 30, however the confidence interval of the indirect effect included the null value [NIE: 0.10 (-0.16; 0.29)]. In the association between cesarean section and triglycerides, body mass index in adulthood captured 44.7% [NIE: 0.01 (-0.01; 0.03)] while waist circumference captured 32.5% [NIE: 0.01 (-0.01; 0.03)] of the effect of type of delivery, but the confidence interval included the null value.

## Discussion

In the present study, caesarean section was associated with higher body mass index, waist circumference, triglycerides, obesity, and abdominal obesity in early adulthood. Mediation analysis showed that breastfeeding captured a small part of the effect of caesarean section on BMI, however, the confidence intervals of the indirect effect included the reference. BMI and waist circumference captured a part of the total effect of caesarean section on triglycerides, however, the confidence intervals of the indirect effect included the reference. Therefore, we cannot exclude the possibility that such association was due to random error.

Previous studies have observed that caesarean section was associated with higher risk of overweight and/or obesity in offspring at all life stages<sup>8, 29, 30</sup>, but not all studies have observed this association<sup>31, 32</sup>. We found a 21% higher risk of obesity among individuals born by caesarean section, Yuan et al.<sup>30</sup> also observed that caesarean section increased the chance of obesity by 15% (95%CI 1.06;1.26) among individuals aged from 9 to 28 years. On the other hand, two previously published studies<sup>31, 32</sup> with adults, that used data from the Pelotas birth cohorts, failed to observe an association between mode of delivery and prevalence of obesity at 23 and 18 years in the 1982 cohort, and at 18 years in the 1993 cohort. In the

present study, we also observed that mean BMI was higher among those delivered by caesarean section. Horta et al.<sup>9</sup> using data from the 23-year visit of the 1982 cohort also reported that the mean BMI was higher among women born by caesarean section. A similar association was observed among young adults (23-25 years) in the Ribeirão Preto 1978-79 birth cohort<sup>33</sup>.

Four systematic reviews and meta-analysis summarized the evidence on the relationship between caesarean section and obesity,<sup>8, 34-36</sup> and two presented estimates stratified according to age categories. Darmasselane et al.<sup>8</sup> reported that the odds of obesity were 22% (95%CI 1.05;1.42) higher among adults delivered by caesarean section, and the mean BMI difference was 0.44 kg/m<sup>2</sup> (95%CI 0.17;0.72). However, some of the included studies failed to adjust the estimates for possible confounding factors. A recently published meta-analysis<sup>35</sup> reported that among studies that had controlled for confounding, the pooled relative risk of obesity was higher among young adults delivered by cesarean section (RR 1.22; 95%CI 1.02;1.46), whereas in the analyses restricted to the five studies that controlled for maternal pre-pregnancy BMI, the relative risk was 1.08 (95%CI 0.92;1.27). Suggesting, that maternal pre-pregnancy BMI is an important confounder.

We also observed that caesarean section increased the risk of abdominal obesity and mean triglycerides. Our findings are consistent with Mesquita et al.<sup>10</sup> who observed a higher risk of increased waist circumference in adults aged 23-25 years delivered by caesarean section (PR 1.23; 95%CI 1.08;1.40). However, the estimates were not adjusted for socioeconomic variables. On the other hand, previously published studies have failed to observe an association between caesarean section and triglycerides<sup>7, 9, 33</sup>. In the present study the fat mass index was not used as the outcome, considering that the same sample has already been evaluated in another study. Barros et al. used data from the 30 years follow-up of the 1982 Pelotas birth cohort and observed that among women, cesarean section was associated with BMI z-score ( $\beta$  0.15; 95%CI 0.03-0.28) and fat mass index ( $\beta$  0.82; 95%CI 0.32-1.32), even after adjustment for confounding factors<sup>31</sup>.

Regarding the other outcomes, the results are consistent with other studies conducted with young adults that did not find an association between caesarean section and systolic and diastolic blood pressure<sup>7, 9</sup>, total cholesterol<sup>33</sup>, glucose<sup>9, 33</sup> and glycated hemoglobin<sup>7, 33</sup>. However, a study conducted with young adults from the 1982 birth cohort, reported after controlling for confounders, systolic blood pressure at a mean age of 22 years, was 1.15

mmHg (95% confidence interval: 0.05; 2.25) higher among subjects delivered by caesarean section<sup>9</sup>.

In the mediation analysis, we estimated the indirect effect of body composition, which allowed us to assess the percentage of the effect of caesarean section on triglycerides that passed through body composition measures (BMI and waist circumference). These analyses controlled for confounding factors in the mediator-outcome association and for interaction between exposure and mediator<sup>37, 38</sup>. Mediation analysis of the indirect effect of breastfeeding between caesarean section and BMI was also performed, however the mediated percentage was lower than 10%.

The delayed development of the intestinal microbiota would be a biological mechanism that would explain the relationship of caesarean section with offspring BMI, waist circumference, and triglycerides. It has been reported that the establishment of the intestinal microbiota in the postnatal period is delayed among those delivered by caesarean section due to the lack of contact with the maternal vaginal/fecal flora,<sup>39</sup> which leads to intestinal dysbiosis (unbalanced changes in the microbiota profile)<sup>40</sup> with less intestinal colonization by *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Bacteroides spp*<sup>41</sup>. Intestinal dysbiosis affects some metabolic pathways favoring the accumulation of fatty acids, increased body adiposity, and stimulation of inflammatory cytokines<sup>42-45</sup>. It has also been suggested that this association would be due to the physiological adaptation in children delivered by caesarean section who did not go into labour and are affected by inflammatory cytokines and the lack of exposure to maternal and placental hormones<sup>17</sup>. These hormones are essential to prepare the child for birth<sup>15, 16</sup>. In caesarean section there is no such preparation, and the child ends up experiencing an immediate and sudden stress<sup>15, 16</sup>. In addition, newborns of cesarean delivery are subject to different hormonal, physical and medical interventions that can alter their physiology<sup>18</sup>. Therefore, physiological adaptation may shape long-term metabolic trajectories<sup>46</sup>.

The strengths of our study include its prospective nature, allowing data to be collected closer to its occurrence, reducing measurement errors. Also, the use of standardized instruments allowed the assessment of outcomes and confounding factors more accurately. Furthermore, BMI and waist circumference were measured by trained evaluators, according to standard procedures. Regarding selection bias, the high follow-up rates (68.1% in the 1982 cohort, and 76.3% in the 1993 cohort), and as previously reported<sup>47</sup>, the similar follow-up rate according to several baseline characteristics, including mode of delivery, suggest that our

results are unlikely to be due to such bias. Finally, the analysis for negative outcome suggests that the observed results are not due to residual confounding.

Among the limitations, blood glucose and triglyceride levels were measured from random blood samples. Although triglyceride levels may be affected by fasting time and the time since the last meal<sup>48</sup>, it has been suggested that random levels are a better predictor of cardiovascular risk than fasting levels<sup>49, 50</sup>. Furthermore, 14.2% of those born by caesarean section fasted for eight or more hours and 13.8% among those born by vaginal delivery indicating that fasting time is unrelated to the mode of delivery. Therefore, fasting time was independent of type of delivery.

In conclusion, adults who were born by caesarean section had higher BMI, waist circumference and triglycerides as well as a higher risk of obesity and abdominal obesity.

### **Funding**

This article is based on data from the study "Pelotas Birth Cohort, 1982 and 1993" conducted by the Postgraduate Program in Epidemiology at Federal University of Pelotas with the collaboration of the Brazilian Public Health Association (ABRASCO).

From 2004 to 2016, the Wellcome Trust (086974/Z/08/Z) supported the Pelotas 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. The funding organizations did not influence the study design, the data collection, the data analysis, the data interpretation, or the writing of the manuscript.

### **Author contributions**

M.P.F. collaborated in conceived and performed the data analysis and wrote the manuscript. N.P.L. collaborated in the data analysis. F.C.B designed the cohort study and reviewed the manuscript. B.L.H coordinated the 2012–13 follow-up visits of the cohort, conceived and planned the data analysis and collaborated in the writing of the manuscript. All authors reviewed the manuscript and approved the final version.

### **Competing interests**

The authors declare no competing interests.

## References

1. Précoma DB, Oliveira GMMd, Simão AF, et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2019.
2. WHO. World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles 2018. Geneva: World Health Organization. 2018:1-224.
3. Jeong SM, Choi S, Kim K, et al. Effect of Change in Total Cholesterol Levels on Cardiovascular Disease Among Young Adults. *Am Heart J.* 2018; 7, e008819.
4. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of High-Normal Blood Pressure on the Risk of Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345, 1291-7.
5. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 116, 516-658.
6. Golbert A, Vasques ACJ, Faria ACRdA, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019 – 2020. Sociedade Brasileira de Diabetes. 2019.
7. Hansen S, Halldorsson TI, Olsen SF, et al. Birth by cesarean section in relation to adult offspring overweight and biomarkers of cardiometabolic risk. *Int J Obes.* 2018; 42, 15-9.
8. Darmasseelane K, Hyde MJ, Santhakumaran S, Gale C, Modi N. Mode of delivery and offspring body mass index, overweight and obesity in adult life: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9, e87896.
9. Horta BL, Gigante DP, Lima RC, Barros FC, Victora CG. Birth by caesarean section and prevalence of risk factors for non-communicable diseases in young adults: a birth cohort study. *PLoS One.* 2013; 8, e74301.
10. Mesquita DN, Barbieri MA, Goldani HA, et al. Cesarean Section Is Associated with Increased Peripheral and Central Adiposity in Young Adulthood: Cohort Study. *PLoS One.* 2013; 8, e66827.
11. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe.* 2015; 17, 690-703.
12. Neu J, Rushing J. Cesarean versus vaginal delivery: long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis. *Clin Perinatol.* 2011; 38, 321-31.
13. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87, 534-8.
14. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science.* 2013; 341, 569-73.

15. Gitau R, Menson E, Pickles V, Fisk NM, Glover V, MacLachlan N. Umbilical cortisol levels as an indicator of the fetal stress response to assisted vaginal delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 98, 14-7.
16. Siggers RH, Thymann T, Jensen BB, et al. Elective cesarean delivery affects gut maturation and delays microbial colonization but does not increase necrotizing enterocolitis in preterm pigs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008; 294, R929-38.
17. Steer PJ, Modi N. Elective caesarean sections--risks to the infant. *Lancet.* 2009; 374, 675-6.
18. Sandall J, Tribe RM, Avery L, Mola G, Visser GH, Homer CS, et al. Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. *Lancet.* 2018; 392, 1349-57.
19. Horta BL, Gigante DP, Gonçalves H, et al. Cohort Profile Update: The 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Int J Epidemiol.* 2015; 44, 441–441e.
20. Victora CG, Hallal PC, Araújo CL, Menezes AM, Wells JC, Barros FC. Cohort profile: the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol.* 2008; 37, 704-9 .
21. Gonçalves H, Wehrmeister FC, Assunção MCF, et al. Cohort Profile Update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up at 22 years. *Int J Epidemiol.* 2018; 47, 1389-90e.
22. WHO. World Health Organization. Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva, Switzerland: WHO. 1995.
23. WHO. World Health Organization. Report of a WHO expert consultation: Waist circumference and waist-hip ratio. Geneva. 2008.
24. Williams MJ, Williams SM, Milne BJ, Hancox RJ, Poulton R. Association between C-reactive protein, metabolic cardiovascular risk factors, obesity and oral contraceptive use in young adults. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28, 998-1003.
25. Lipsitch M, Tchetgen Tchetgen E, Cohen T. Negative controls: a tool for detecting confounding and bias in observational studies. *Epidemiology.* 2010; 21, 383-8..
26. Shrier I, Platt RW. Reducing bias through directed acyclic graphs. *BMC Medical Research Methodology.* 2008;8.
27. Moraes ACFd, Silva ITd, Almeida-Pititto Bd, Ferreira SRG. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. *Arquivos Brasileiros de Endocrinol Metabol [online].* 2014; 58, 317-27.
28. VanderWeele TJ. Policy-relevant proportions for direct effects. *Epidemiology.* 2013; 24, 175-6.

29. Goldani HA, Bettiol H, Barbieri MA, et al. Cesarean delivery is associated with an increased risk of obesity in adulthood in a Brazilian birth cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2011; 93, 1344-7.
30. Yuan C, Gaskins AJ, Blaine AI, et al. Association Between Cesarean Birth and Risk of Obesity in Offspring in Childhood, Adolescence, and Early Adulthood. *JAMA Pediatr.* 2016; 170, e162385.
31. Barros AJD, Santos LP, Wehrmeister F, et al. Cesarean section and adiposity at 6, 18 and 30 years of age: results from three Pelotas (Brazil) birth cohorts. *BMC Public Health.* 2017; 17, 1-9.
32. Barros FC, Matijasevich A, Hallal PC, et al. Cesarean section and risk of obesity in childhood, adolescence, and early adulthood: evidence from 3 Brazilian birth cohorts. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95, 465-70.
33. Bernardi JR, Pinheiro TV, Mueller NT, et al. Cesarean delivery and metabolic risk factors in young adults: a Brazilian birth cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2015; 102, 295-301.
34. Li Ht, Zhou Yb, Liu Jm. The impact of cesarean section on offspring overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes.* 2013; 37, 893-9.
35. Quecke B, Graf Y, Epure A-M, et al. Cesarean section and obesity in young adult offspring: Update of a systematic review with meta-analysis. *Obesity Reviews.* 2022; 23, e13368.
36. Sutharsan R, Mannan M, Doi SA, Mamun AA. Cesarean delivery and the risk of offspring overweight and obesity over the life course: a systematic review and bias-adjusted meta-analysis. *Clinical Obesity* 2015; 5, 293-301.
37. Daniel RM, Stavola BLD, Cousens SN. gformula: Estimating causal effects in the presence of time-varying confounding or mediation using the g-computation formula. *Stata Journal.* 2011; 11, 479-517.
38. Lepage B, Dedieu D, Savy N, Lang T. Estimating controlled direct effects in the presence of intermediate confounding of the mediator-outcome relationship: Comparison of five different methods. *Stat Methods Med Res.* 2016; 25, 553-70.
39. Isolauri E. Development of healthy gut microbiota early in life. *J Paediatr Child Health.* 2012; 48, 1-6
40. Nyangale EP, Mottram DS, Gibson GR. Gut microbial activity, implications for health and disease: the potential role of metabolite analysis. *J Proteome Res.* 2012; 11, 5573-85.

41. Grönlund M-M, Lehtonen O-P, Eerola E, Kero P. Fecal Microflora in Healthy Infants Born by Different Methods of Delivery: Permanent Changes in Intestinal Flora After Cesarean Delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 28, 19-25.
42. Franco dMA, Tande dSI, Pititto B, Ferreira S. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. *Arquivos Brasileiros de Endocrinol Metabol.* 2014; 58, 317-27.
43. Hardie DG. AMPK: a key regulator of energy balance in the single cell and the whole organism. *Int J Obes.* 2008; 32, S7-S12.
44. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature. *J Obes.* 2016; 2016, 7353642.
45. Pindjakova J, Sartini C, Lo Re O, et al. Gut Dysbiosis and Adaptive Immune Response in Diet-induced Obesity vs. Systemic Inflammation. *Front Microbiol.* 2017; 8, 1157.
46. Schlinzig T, Johansson S, Gunnar A, Ekström TJ, Norman M. Epigenetic modulation at birth - altered DNA-methylation in white blood cells after Caesarean section. *Acta Paediatr.* 2009;98(7):1096-9.
47. Fernandes MP, Lima NP, Barros FC, et al. Association between cesarean section and human capital in adulthood: 1982 and 1993 Pelotas birth cohorts, Rio Grande do Sul State, Brazil. *Cad Saúde Pública.* 2021; 37, e00235520.
48. Folsom AR, Kuba K, Leupker RV, Jacobs DR, Frantz ID, Jr. Lipid concentrations in serum and EDTA-treated plasma from fasting and nonfasting normal persons, with particular regard to high-density lipoprotein cholesterol. *Clin Chem.* 1983; 29, 505-8.
49. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting Compared With Nonfasting Triglycerides and Risk of Cardiovascular Events in Women. *JAMA.* 2007; 298, 309-16.
50. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA.* 2007; 298, 299-308.

**Table 1.** Distribution of the studied population according to maternal and offspring characteristics in the 1982 and 1993 Pelotas birth cohorts, Rio Grande do Sul State, Brazil.

	1982 Cohort (N=3,629)	1993 Cohort (N=4,259)
	N (%)	N (%)
<b>Variables measured at birth</b>		
<b>Maternal age (years)</b>		
<20	542 (14.9)	735 (17.3)
20-29	2.086 (57.5)	2.274 (53.4)
>30	1.000 (27.6)	1.249 (29.3)
<b>Maternal schooling (years)</b>		
≤ 4	1.170 (32.3)	1.153 (27.1)
5 – 8	1.557 (43.0)	2.014 (47.4)
9 – 11	399 (11.0)	758 (17.8)
≥ 12	498 (13.7)	327 (7.7)
<b>Family income (minimum wage)</b>		
≤ 1	715 (19.8)	768 (18.4)
1.1 – 3	1.788 (49.5)	1.748 (41.8)
3.1 – 6	704 (19.5)	1.019 (24.4)
6.1 – 10	217 (6.0)	341 (8.2)
>10	188 (5.2)	305 (7.3)
<b>Parity</b>		
Primiparous	1.453 (40.1)	1.495 (35.1)
Multiparous	2.175 (60.0)	2.764 (64.9)
<b>Maternal pre-pregnancy body mass index</b>		
Normal (< 25 Kg/m <sup>2</sup> )	2.389 (77.0)	2.183 (76.8)
Overweight (≥ 25 Kg/m <sup>2</sup> )	713 (23.0)	963 (23.2)
<b>Maternal smoking in the pregnancy</b>		
No	2.363 (65.1)	2.843 (66.8)
Yes	1.266 (34.9)	1.416 (33.2)
<b>Mode of delivery</b>		
Vaginal	2.624 (72.3)	1.936 (68.9)
Cesarean section	1.005 (27.7)	1.323 (31.1)
<b>Sex</b>		
Male	1.777 (49.0)	2.072 (48.7)
Female	1.852 (51.0)	2.187 (51.4)
<b>Variables measured at adulthood</b>		
Mean age at outcome assessment (years)	30.2 (0.4)	22.6 (0.3)
Mean body mass index in kg/m <sup>2</sup> (SD)	26.8 (5.5)	25.2 (5.3)
Mean waist circumference in cm (SD)	84.9 (12.6)	80.0 (11.6)
Mean systolic blood pressure (SD)	121.1 (13.8)	123.9 (13.7)
Mean diastolic blood pressure (SD)	75.4 (9.3)	73.1 (8.7)
Mean cholesterol non-HDL (SD)	132.5 (36.7)	110.8 (36.7)
Mean HDL cholesterol in mg/dL (SD)	58.6 (13.9)	51.0 (12.9)
Mean triglycerides in mg/dl (IQR)#	100.8 (3.7)	87.6 (2.8)
Mean glucose in mg/dl (SD)	89.5 (26.0)	90.0 (23.4)
Mean glycated hemoglobina in % (SD)	5.1 (0.5)	4.9 (0.5)
Mean C reactive protein in mg/l (IQR)#	1.2 (0.1)	0.7 (0.1)

# geometric mean; SD: standard deviation; IQR =interquartile range

**Table 2.** Prevalence of caesarean section according to potential confounding variable in the 1982 and 1993 Pelotas birth cohorts, Rio Grande do Sul State, Brazil.

	Prevalence of caesarean section		p-value
	%		
	(IC 95%)		
<b>Maternal age (years)</b>			<0.001
<20	23.5 (21.2; 25.9)		
20-29	27.0 (25.7; 28.3)		
>30	37.8 (35.9; 39.9)		
<b>Maternal schooling (years)</b>			<0.001
≤ 4	21.0 (19.4; 22.7)		
5 – 8	27.6 (26.1; 29.1)		
9 – 11	36.8 (34.1; 39.6)		
≥ 12	51.5 (48.1; 54.9)		
<b>Family income (minimum wage)</b>			<0.001
≤ 1	21.5 (19.5; 23.7)		
1.1 – 3	24.8 (23.4; 26.3)		
3.1 – 6	35.2 (33.0; 37.5)		
6.1 – 10	43.2 (39.1; 47.3)		
>10	52.1 (47.7; 56.5)		
<b>Parity</b>			<0.001
Primiparous	32.8 (31.1; 34.5)		
Multiparous	27.6 (26.3; 28.8)		
<b>Maternal pre-pregnancy body mass index</b>			<0.001
Normal (< 25 Kg/m <sup>2</sup> )	28.1 (27.0; 29.3)		
Overweight (≥ 25 Kg/m <sup>2</sup> )	36.5 (34.2; 38.8)		
<b>Maternal smoking in the pregnancy</b>			<0.001
No	32.0 (30.7; 33.2)		
Yes	24.8 (23.2; 26.4)		
<b>Sex</b>			0.657
Male	29.8 (28.3; 31.2)		
Female	29.3 (27.9; 30.7)		

**Table 3.** Crude and adjusted analysis of the association of cesarean section with cardiovascular metabolic risk factors in the 1982 and 1993 Pelotas birth cohorts, Rio Grande do Sul State, Brazil.

	Regression coefficients					
	Crude (IC95%)	p-value	Adjusted for confounders <sup>a</sup> (IC95%)	p-value	Adjusted for confounders + birthweight (IC95%)	p-value
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	0.41 (0.13; 0.69)	0.004	0.48 (0.19; 0.77)	0.001	0.46 (0.17; 0.75)	0.002
Waist circumference (cm)	0.69 (0.10; 1.31)	0.03	0.78 (0.16; 1.40)	0.01	0.74 (0.12; 1.36)	0.019
Systolic blood pressure (mmHg)	0.23 (-0.47; 0.93)	0.52	0.03 (-0.61; 0.67)	0.93	0.03 (-0.61; 0.67)	0.926
Diastolic blood pressure (mmHg)	-0.18 (-0.64; 0.28)	0.44	-0.23 (-0.71; 0.26)	0.36	-0.23 (-0.71; 0.26)	0.361
Cholesterol non-HDL (mg/dl)	0.65 (-1.42; 2.72)	0.54	0.29 (-1.63; 2.21)	0.77	0.35 (-1.57; -2.28)	0.719
Log-triglycerides (mg/dl)	1.04 (1.01; 1.07)	0.003	1.03 (1.00; 1.06)	0.03	1.03 (1.00; 1.06)	0.025
Glucose (mg/dl)	-0.45 (-1.72; 0.82)	0.49	-0.04 (-1.39; 1.31)	0.95	-0.03 (-1.38; 1.32)	0.968
Glycated hemoglobina (%)	-0.02 (-0.05; 0.00)	0.09	-0.02 (-0.05; 0.01)	0.18	-0.02 (-0.05; 0.01)	0.187
Log- C reactive protein (mg/l)	0.95 (0.88; 1.02)	0.16	0.95 (0.88; 1.03)	0.21	0.95 (0.88; 1.03)	0.190
Prevalence ratio of obesity	1.15 (1.01; 1.28)	0.005	1.21 (1.08; 1.34)	0.001	1.20 (1.08; 1.33)	0.001
Prevalence ratio of abdominal obesity	1.08 (1.00; 1.16)	0.064	1.12 (1.04; 1.21)	0.003	1.11 (1.03; 1.20)	0.005

<sup>a</sup>Adjusted for maternal skin color, maternal age, maternal schooling at birth, family income at birth, parity, pre-gestational BMI, maternal smoking during pregnancy, sex, and cohort membership.

**Table 4.** Negative outcome control analysis in the 1982 and 1993 Pelotas birth cohorts, Rio Grande do Sul State, Brazil.

	Mode of delivery		p-value
	Vaginal	Cesarean section	
<b>Offspring tobacco smoking</b>			
Prevalence ratio crude (95% CI)	Ref. (1)	0.87 (0.89; 0.96)	0.003
Prevalence ratio adjusted <sup>#</sup> (95% CI)	Ref. (1)	1.01 (0.92; 1.11)	0.874

<sup>#</sup> Adjusted for: maternal skin color, maternal age, maternal schooling at birth, family income at birth, parity, pre-gestational BMI, maternal smoking during pregnancy, sex, and cohort membership.

**PR:** prevalence ratio

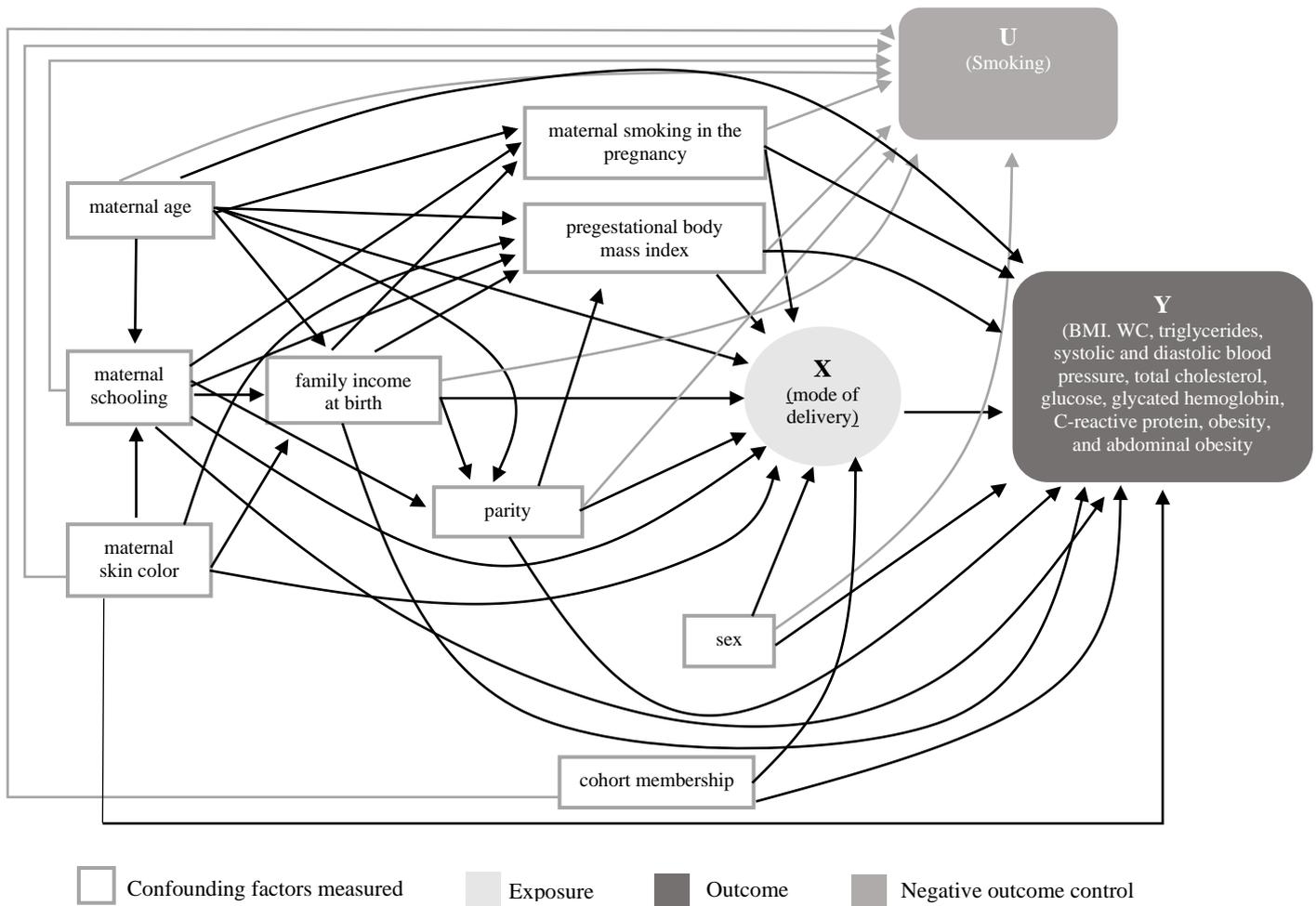
**Table 5.** Mediation analysis of the body composition on the association between cesarean section on offspring triglycerides of a pooled analysis for the two Pelotas birth cohort studies (n = 6,062).

Outcome	Mediator	Natural direct effect	Natural indirect effect	% Effect Mediated
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	Breastfeeding	0.70 (0.20; 1.21)	0.07 (-0.16; 0.29)	8.6
Log-triglycerides (mg/dl) <sup>b</sup>	Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )*	0.02 (-0.02; 0.05)	0.01 (-0.01; 0.03)	44.7
	Waist circumference (cm)*	0.02 (-0.01; 0.05)	0.01 (-0.01; 0.03)	32.5

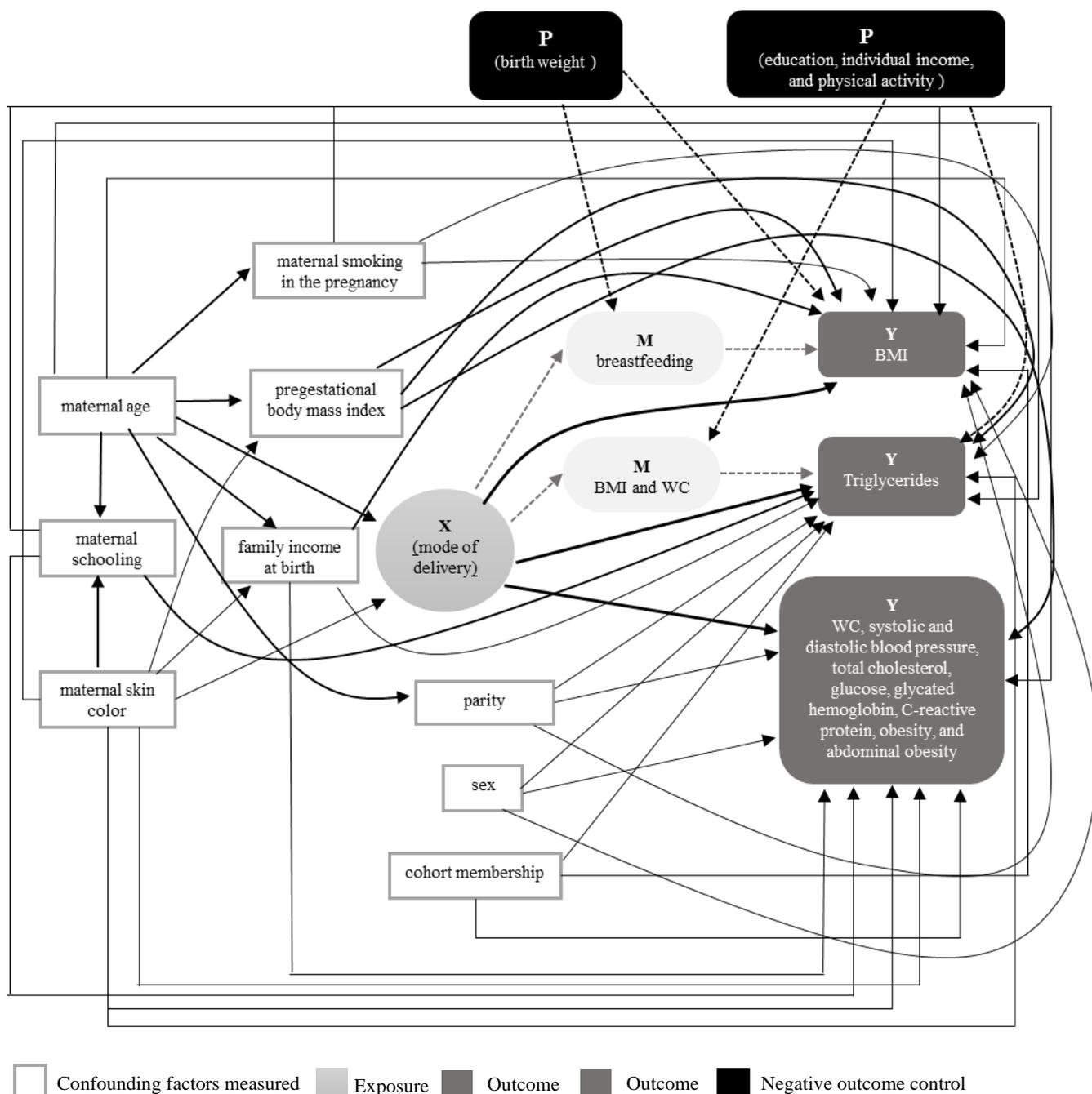
\*variables collected at 30 and 22 years of age in the 1982 and 1993 cohorts, respectively.

<sup>a</sup>Base confounders (maternal skin color, maternal age, maternal schooling at birth, family income at birth, parity, pre-gestational BMI, maternal smoking during pregnancy, sex, and cohort membership). Post-confounders (birth weight).

<sup>b</sup>Base confounders (maternal skin color, maternal age, maternal schooling at birth, family income at birth, parity, pre-gestational BMI, maternal smoking during pregnancy, sex, and cohort membership). Post-confounders (offspring schooling, family income at last visit and offspring physical activity).



**Supplementary Figure S1.** Directed acyclic graph (DAG) - Causal diagram for a confusion finding using negative outcome control. The exposure X (mode of delivery), has no causal relationship with negative outcome control U (smoking at 30 years in the 1982 cohort and at 22 years in the 1993 cohort). Confounding factors measured in both cohorts are common causes of X, Y and/or U. BMI: body mass index; WC: waist circumference. Obesity (BMI  $\geq 30.0$  kg/m<sup>2</sup>) and abdominal obesity (waist circumference  $\geq 80$  cm for women and  $\geq 94$  cm for men).



**Supplementary Figure S2.** Directed acyclic graph (DAG) - Causal diagram for a mediation analysis. The exposure X (mode of delivery). Confounding factors measured in both cohorts are common causes of X and Y. M, possible mediators of the relationship between type of delivery and outcomes (BMI and triglycerides). BMI: body mass index; WC: waist circumference. Obesity (BMI  $\geq 30.0$  kg/m<sup>2</sup>) and abdominal obesity (waist circumference  $\geq 80$  cm for women and  $\geq 94$  cm for men).

**Supplementary Table S1.** Crude and adjusted analysis of the association between cesarean section and metabolic risk factors stratified by cohort. Birth cohort of 1982 and 1993, Pelotas, RS, Brazil (N=7,868).

	Regression coefficients of adults born by cesarean section compared to vaginal delivery				p-value for interaction in confounder-adjusted models
	1982		1993		
	$\beta$ crude (CI 95%)	$\beta$ adjusted <sup>#</sup> (IC95%)	$\beta$ crude (CI 95%)	$\beta$ adjusted <sup>#</sup> (IC95%)	
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	0.74 (0.33; 1.15)	0.71 (0.27; 1.15)	0.24 (-0.13; 0.62)	0.28 (-0.11; 0.67)	0.10
Waist circumference (cm)	1.41 (0.49; 2.34)	1.08 (0.14; 2.02)	0.44 (-0.38; 1.25)	0.49 (-0.33; 0.72)	0.25
Systolic blood pressure (mmHg)	0.34 (-0.67; 1.34)	0.05 (-0.91; 1.01)	-0.10 (-1.07; 0.87)	0.02 (-0.84; 0.88)	0.99
Diastolic blood pressure (mmHg)	-0.01 (-0.68; 0.68)	-0.35 (-1.09; 0.39)	-0.16 (-0.77; 0.46)	-0.13 (-0.77; 0.51)	0.67
Cholesterol non-HDL (mg/dl)	0.50 (-2.21; 3.20)	-1.01 (-3.96; 1.94)	1.92 (-0.43; 4.26)	0.88 (-1.61; 3.37)	0.29
HDL cholesterol (mg/dL)	0.25 (-0.77; 1.28)	-0.69 (-1.75; 0.36)	1.20 (0.28; 2.12)	-0.21 (-1.12; 0.70)	0.27
Log-triglycerides (mg/dl)	1.04 (1.00; 1.08)	1.02 (0.98; 1.07)	1.06 (1.02; 1.10)	1.04 (1.00; 1.08)	0.55
Glucose (mg/dl)	-0.71 (-2.62; 1.20)	-0.04 (-2.07; 1.99)	-0.25 (-1.92; 1.43)	-0.32 (-2.12; 1.47)	0.91
Glycated hemoglobina (%)	-0.02 (-0.06; 0.01)	-0.03 (-0.07; 0.01)	-0.01 (-0.04; 0.03)	-0.01 (-0.05; 0.03)	0.43
Log- C reactive protein (mg/l)	1.04 (0.93; 1.16)	1.00 (0.89; 1.12)	0.91 (0.83; 1.01)	0.91 (0.82; 1.00)	0.13

# Adjusted for: maternal skin color, maternal age, maternal schooling at birth, family income at birth, parity, pre-gestational BMI, maternal smoking during pregnancy and cohort membership.

**Supplementary Table S2.** Crude and adjusted analysis of the association between cesarean section and metabolic risk factors stratified by gender. Birth cohort of 1982 and 1993, Pelotas, RS, Brazil.

	Regression coefficients of adults born by cesarean section compared to vaginal delivery				p-value for interaction in confounder-adjusted models
	Females		Males		
	$\beta$ crude (IC95%)	$\beta$ adjusted <sup>#</sup> (IC95%)	$\beta$ crude (IC95%)	$\beta$ adjusted <sup>#</sup> (IC95%)	
<i>1982 and 1993 cohorts</i>					
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	0.31 (-0.11; 0.73)	0.55 (0.11; 0.98)	0.52 (0.16; 0.89)	0.37 (-0.01; 0.74)	0.26
Waist circumference (cm)	0.36 (-0.48; 1.20)	0.99 (0.11; 1.85)	0.99 (0.13; 1.84)	0.43 (-0.44; 1.30)	0.21
Systolic blood pressure (mmHg)	0.24 (-0.57; 1.05)	0.13 (-0.73; 0.98)	0.16 (-0.74; 1.06)	-0.05 (-1.01; 0.91)	0.70
Diastolic blood pressure (mmHg)	0.27 (-0.36; 0.90)	0.15 (-0.53; 0.82)	-0.67 (-1.33; -0.01)	-0.66 (-1.37; 0.04)	0.08
Cholesterol non-HDL (mg/dl)	1.28 (-1.10; 3.65)	1.58 (-0.92; 4.08)	-0.88 (-3.79; 2.02)	-1.45 (-4.35; 1.44)	0.14
HDL cholesterol (mg/dL)	1.25 (0.23; 2.27)	-0.31 (-1.33; 0.72)	-0.38 (-1.27; 0.51)	-0.49 (-1.39; 0.42)	0.01
Log-triglycerides (mg/dl)	1.06 (1.02; 1.09)	1.04 (1.00; 1.08)	1.02 (0.98; 1.07)	1.02 (0.98; 1.07)	0.24
Glucose (mg/dl)	-0.37 (-1.86; 1.12)	-0.41 (-1.98; 1.16)	-0.60 (-2.67; 1.47)	0.27 (-1.96; 2.50)	0.97
Glycated hemoglobina (%)	-0.02 (-0.06; 0.01)	-0.02 (-0.06; 0.02)	-0.02 (-0.06; 0.02)	-0.02 (-0.06; 0.02)	0.90
Log- C reactive protein (mg/l)	0.90 (0.77; 1.04)	0.94 (0.80; 1.10)	0.97 (0.89; 1.06)	0.95 (0.87; 1.04)	0.55

# Adjusted for: maternal skin color, maternal age, maternal schooling at birth, family income at birth, parity, pre-gestational BMI, maternal smoking during pregnancy and cohort membership.

ARTIGO 3

---

*Associação entre cesariana e desempenho em testes de inteligência: uma revisão sistemática*

O artigo será submetido à Revista Ciência & Saúde Coletiva

Normas: <https://cienciaesaudecoletiva.com.br/uploads/arquivos/Atualizacao-CSC-portugues-2022-REV-Normas.pdf>

**Associação entre cesariana e desempenho em testes de inteligência: uma revisão  
sistemática**

Mayra Pacheco Fernandes, MSc<sup>1\*</sup>  
<http://orcid.org/0000-0001-9564-4674>

Mariane da Silva Dias, PhD<sup>1</sup>  
<https://orcid.org/0000-0003-4995-4748>

Bernardo Lessa Horta, PhD<sup>1</sup>  
<http://orcid.org/0000-0001-9843-412X>

<sup>1</sup> Federal University of Pelotas - Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, RS, Brazil.

**\* Autor para correspondência:**

Mayra Pacheco Fernandes  
Universidade Federal de Pelotas  
Rua Marechal Deodoro, 1160 (3º andar), CEP: 96020-220, Pelotas, Rio Grande do Sul,  
Brazil. Tel/fax: +55 (53) 3284-1300  
E-mail: pfmayra@hotmail.com

**Resumo**

Este estudo teve por objetivo revisar sistematicamente as evidências da associação entre cesariana e performance em testes de inteligência. Buscas independentes foram realizadas nas bases de dados PubMed, LILACS, Web of Science e PsycINFO entre outubro de 2022 e janeiro de 2023. Foram incluídos estudos que utilizaram testes padronizados para avaliar a inteligência na infância, adolescência ou idade adulta. O protocolo de revisão está registrado no PROSPERO (nº CRD42019137056). Ao final da revisão da literatura, oito estudos foram incluídos. Destes, dois não realizaram análise ajustada. Entre os estudos que incluíram fatores de confusão no modelo de ajuste, apenas dois encontraram associação significativa entre cesariana e QI. No entanto, a associação observada pode ser devido à confusão residual pelo nível socioeconômico, pois um destes estudos não ajustou as estimativas para importantes fatores de confusão, como escolaridade materna ou paterna, e renda familiar. As evidências indicam que a cesariana não está associada com desempenho em testes de inteligência. Apesar disso, os achados devem ser interpretados com cautela devido ao pequeno número de estudos incluídos. Para avaliar melhor essa associação, estudos futuros devem ajustar suas estimativas para confusão por status socioeconômico, e possíveis mediadores como amamentação não devem ser incluídos nos modelos de ajuste.

Cesárea; Parto Obstétrico; Inteligência; Revisão Sistemática

**Abstract**

This study aimed at systematically review the evidence on the association between caesarean section and performance in intelligence tests. Independent searches were conducted in PubMed, LILACS, Web of Science and PsycINFO databases between October 2022 and January 2023. Studies that used standardized tests to assess intelligence in childhood, adolescence or adulthood were included. The review protocol is registered with PROSPERO (no. CRD42019137056). The literature review identified eight studies, and six adjusted the estimates for confounding variables. Among the studies that adjusted the estimates for possible confounders, only two reported an association between caesarean section and IQ. However, the observed association may be due to residual confounding by socioeconomic status, as one of these studies did not adjust the estimates for important confounding factors, such as maternal or paternal education, and family income. Evidence suggests that caesarean section is not associated with performance in intelligence tests in childhood, adolescence and young adulthood. Nevertheless, the findings should be interpreted with caution due to the small number of studies included. To further evaluate this association, future studies should adjust their estimates for confounding by socioeconomic status, and possible mediators such as breastfeeding should not be included in the regression models.

Cesarean Section; Delivery; Intelligence; Systematic Review

## Introdução

A prevalência de cesariana tem aumentado globalmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que, em 2018, cerca de um em cada cinco partos foram por cesariana<sup>1</sup>. De acordo com a OMS, a prevalência de cesariana continuará aumentando e, em 2030, cerca de um terço dos partos serão por cesariana. Em 2018, a menor prevalência foi observada na África subsaariana (5,0%) e as maiores na América Latina e Caribe (42,8%). O Brasil é o segundo país com maior proporção de cesariana (55,7%), atrás apenas da República Dominicana (58,1%)<sup>1</sup>.

A cesariana sem indicação médica tem consequências negativas a curto e longo prazo, estando relacionada, a curto prazo, com maior mortalidade neonatal, risco de parto prematuro e atraso no início da amamentação<sup>2-5</sup>. Em longo prazo, a cesariana estaria associada ao maior risco de obesidade<sup>6,7</sup> e doenças alérgicas na adolescência ou idade adulta<sup>8</sup>.

A relação entre cesariana e desenvolvimento cognitivo tem sido pouco explorada na literatura. A maioria dos estudos avaliaram a associação do tipo de parto com o desenvolvimento de transtornos mentais, como o espectro autista (TEA) e o déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). No entanto, poucos avaliaram a associação entre cesariana e desempenho cognitivo. Polidano e colaboradores avaliaram crianças com idade entre 4 e 9 anos e observaram que aquelas nascidas de cesariana apresentaram pontuações menores em testes cognitivos nas áreas de leitura, escrita, gramática, matemática, vocabulário e resolução de problemas<sup>9</sup>. Já Curran e colaboradores em um estudo de coorte avaliaram adolescentes de 16 anos e observaram menor desempenho escolar entre os nascidos de cesariana<sup>10</sup>. Até onde se sabe, apenas um estudo avaliou as consequências da cesariana sobre o desempenho em testes de inteligência e escolaridade na idade adulta e não encontrou associação<sup>11</sup>.

Revisão sistemática conduzida por Blake e colaboradores (2021)<sup>12</sup>, revelou que não há evidências de associação causal entre cesariana e desenvolvimento cognitivo. Os autores

concluíram que apesar do menor desempenho cognitivo em indivíduos nascidos por cesariana, essa associação ainda era inconsistente, uma vez que os estudos eram heterogêneos quanto aos aspectos metodológicos, utilizando instrumentos diferentes para avaliar o desempenho cognitivo, com variabilidade na avaliação do motivo da cesariana (emergência versus eletiva) e falta de ajuste para fatores de confusão<sup>12</sup>. Não foi encontrada revisão sistemática que tenha avaliado a associação entre cesariana e performance em testes de inteligência.

Considerando a inexistência de estudos que revisaram as evidências na literatura sobre a associação entre tipo de parto e desempenho em teste de inteligência, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática sobre a associação entre cesariana e desempenho em testes de inteligência na infância, adolescência e idade adulta.

## **Metodologia**

### *Protocolo e registro*

Esta revisão sistemática foi elaborada de acordo com as diretrizes PRISMA. O protocolo de revisão sistemática foi registrado no PROSPERO (número de registro: CRD 42019137056).

### *Fonte de dados e estratégia de pesquisa*

A busca sistemática da literatura foi realizada entre outubro de 2022 e janeiro de 2023, procurando identificar estudos que avaliaram a associação entre tipo de parto e desempenho em testes de inteligência. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, Lilacs, Web of Science (WoS) e PsycINFO. Não foi utilizada restrição para idioma, idade dos participantes ou período de publicação. Na busca da literatura foram utilizados os seguintes termos e operador booleano para a exposição: “cesarean section” OR “c-section” OR “cesarean birth” OR “cesarean delivery” OR “delivery, obstetric” OR “vaginal delivery” OR “natural

childbirth” OR “mode of delivery”. Para o desfecho utilizou-se: “intelligence tests” OR intelligence OR “intelligence quotient” OR IQ OR “child development” OR “cognitive development” OR cognition OR “educational test performance” OR “educational performance” OR “school performance” OR schooling OR “educational status” OR “educational achievement” OR “educational attainment”.

As referências foram exportadas para o software Endnote X3 e as duplicadas foram identificadas e excluídas. Em seguida, as referências foram exportadas para a plataforma Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>), na qual foi realizada a seleção dos estudos. Todas as etapas da busca foram realizadas de forma independente por dois avaliadores. Em caso de discordância, um terceiro avaliador foi consultado.

A seleção dos estudos foi realizada em três etapas. Inicialmente, foram avaliados os títulos e excluídos aqueles que não abordavam o tema central de interesse. Na segunda etapa foram avaliados os resumos. Na terceira foi realizada a revisão do texto completo dos artigos selecionados na etapa anterior. Também foi feita uma busca na lista de referências dos artigos selecionados, a fim de encontrar estudos que não tinham sido identificados nas etapas anteriores da seleção.

### *Crêterios de elegibilidade*

Foram incluídos estudos originais, realizados com seres humanos, que avaliaram a associa o entre tipo de parto e desempenho em testes de inteligência na infância, adolescência ou idade adulta. Incluiu-se apenas estudos que usaram testes padronizados para avaliar o quociente de inteligência. Quando identificados estudos com resultados baseados na mesma popula o, incluiu-se aqueles que avaliaram os participantes com maior idade, evitando com isso que o mesmo indivíduo participasse mais de uma vez do estudo.

### *Extração dos dados*

Usando um protocolo padronizado, dois revisores (M.P.F e M.S.D) extraíram independentemente os dados dos estudos incluídos e os formulários foram comparados, toda discordância entre os revisores foi analisada por um terceiro revisor (B.L.H). De cada estudo, extraiu-se as seguintes informações: identificação do estudo (autores, ano de publicação e país de coleta de dados), delineamento do estudo, tamanho da amostra, idade na avaliação do desfecho, sexo, fonte de informação sobre o tipo de parto, teste ou instrumento utilizado para avaliar o desfecho, análise ajustada (não/sim), variáveis utilizadas no ajuste, controle para potenciais mediadores e resultados (medidas de associação e medidas de precisão).

### *Avaliação da Qualidade Metodológica*

A escala de avaliação de qualidade de Newcastle-Ottawa para estudos não randomizados foi usada para avaliar os artigos incluídos na revisão<sup>13</sup>. Essa escala usa um sistema de estrelas para avaliar a qualidade em oito itens e três domínios (seleção, comparabilidade e desfecho), com um máximo de uma estrela para cada item, exceto para o domínio de comparabilidade que pode ser atribuído duas estrelas. A pontuação da qualidade metodológica para os estudos de coorte foi calculada em três componentes: seleção (0 - 4 pontos), comparabilidade com base no delineamento e análise (0 - 2 pontos) e avaliação do desfecho (0 - 3 pontos). Ao total foram atribuídos no máximo 9 pontos.

## **Resultados**

### *Características dos estudos incluídos*

A busca bibliográfica nas bases de dados identificou 21.739 registros, após a exclusão dos duplicados (650 artigos), 21.089 títulos foram avaliados e ao final da leitura dos títulos e resumos 21.068 artigos foram excluídos. Dessa forma, restaram 21 artigos para leitura na íntegra. Após a revisão da lista de referências destes artigos, um outro foi identificado e

adicionado, totalizando 22 artigos para serem avaliados na íntegra. Ao final das leituras destes, oito artigos foram selecionados para a revisão sistemática.

Os principais motivos para exclusão dos artigos avaliados na íntegra foram: não avaliar a associação entre tipo de parto e inteligência (n=5); não apresentar medidas de precisão da estimativa (n=4); amostras replicadas (n=2) ou ser restrita para grupo de risco (<37 semanas de gestação) (n=1); não descrever o teste utilizado para avaliar a inteligência (n=1); não utilizar teste padronizado para avaliar inteligência (n=1). Todas as etapas da seleção dos estudos estão descritas em um fluxograma de acordo com as recomendações do PRISMA<sup>13</sup>(Figura 1).

As principais características dos artigos selecionados para a revisão sistemática estão apresentadas na Tabela 1. Os artigos foram publicados entre 1991<sup>14</sup> e 2022<sup>15</sup> e realizados em diferentes países, dentre eles Austrália<sup>15</sup>, Brasil<sup>11</sup>, China<sup>16</sup>, Dinamarca<sup>17</sup>, Espanha<sup>18</sup>, Inglaterra<sup>19</sup>, Israel<sup>14</sup> e Irã<sup>20</sup>. Com relação ao delineamento, todos possuíam delineamento de coorte, oito incluíram crianças<sup>16, 18-20</sup> ou adolescentes<sup>11, 14, 15, 17</sup>, e apenas um avaliou adultos<sup>11</sup>. O tamanho da amostra variou de 124<sup>18</sup> a 32.245<sup>14</sup> indivíduos. A maioria dos estudos foram realizados em países de alto nível de renda<sup>14-19</sup>.

### ***Avaliação da exposição***

As informações sobre o tipo de parto foram coletadas ao nascer por entrevista com a mãe (n=3)<sup>11, 19, 20</sup> ou extraídas dos registros de nascimentos/obstétricos (n=5)<sup>14-18</sup>.

### ***Aferição do desfecho***

O Quociente de Inteligência <sup>8</sup> foi avaliado usando diferentes testes, três estudos usaram as Escalas Wechsler de Inteligência (WISC ou WAIS) (n = 3), mas em diferentes versões<sup>11,16,19</sup>. Os outros testes utilizados foram: as Matrizes Progressivas Padrão de Raven<sup>20</sup>,

o Otis–Lennon School Ability Test (OLSAT)<sup>14</sup>, o Boerge Priens Test<sup>17</sup> e o Kaufman’s Intelligence Test (K-BIT)<sup>18</sup>.

### *Cesariana e desempenhos em testes de inteligência*

A seguir serão apresentadas, separadamente, as evidências de acordo com a literatura para a associação entre cesariana e QI de acordo com as faixas etárias estudadas:

#### *Crianças*

Foram incluídos quatro estudos que avaliaram crianças com idade de cinco até oito anos. O Quociente de Inteligência<sup>8</sup> foi avaliado em dois estudos pelas Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC). Khadem & Khadivzadeh (2010)<sup>19</sup> utilizaram as Matrizes Progressivas Padrão de Raven e González-Valenzuela et al. (2019)<sup>18</sup> aplicaram o Kaufman’s Intelligence Test (K-BIT).

Apenas um estudo não controlou para fatores de confusão<sup>19</sup> e entre os estudos que controlaram para fatores de confusão, todos não ajustaram para o nível socioeconômico familiar. Entre os estudos que controlaram para confusão, apenas o estudo de González-Valenzuela e colaboradores (2019)<sup>18</sup> em uma coorte com gêmeos de seis anos, observaram um maior risco de dificuldades intelectuais (escore de QI percentil <25) nas crianças nascidas de cesariana em relação as nascidas por parto vaginal (2,62; IC95% 1,14-6,00). No entanto, ressalta-se que o estudo não ajustou as análises para importantes fatores de confusão, como escolaridade materna ou paterna, e renda familiar.

#### *Adolescentes*

Foram incluídos quatro estudos que avaliaram adolescentes com idade entre 14 e 18 anos e apenas Sorensen et al. (1999)<sup>22</sup> não controlaram para fatores de confusão. Os três estudos que controlaram as análises para fatores de confusão, incluíram no modelo variáveis

socioeconômicas e demográficas. No entanto, Blake et al. (2022)<sup>17</sup> ajustou as estimativas para a amamentação, que é considerada um possível mediador. Apenas Seidman e colaboradores (1991)<sup>14</sup> encontraram associação significativa entre cesariana e QI. Os autores em um coorte com 32.245 adolescentes de 17 anos utilizaram o teste de OLSAT para avaliar o QI, e observaram que indivíduos nascidos de cesariana (103,7; EP 0,1) apresentaram menor pontuação quando comparados com os indivíduos nascidos de parto vaginal espontâneo (105,7; EP 0,1) ( $p < 0,001$ ). Por outro lado, o restante dos estudos não observaram diferenças entre os escores de QI dos nascidos de cesariana comparados com os nascidos de parto vaginal.

### *Adultos*

Apenas o estudo de Fernandes e colaboradores (2021)<sup>11</sup> que avaliaram além de adolescentes, adultos de 30 anos. Os autores utilizaram o WAIS-III para avaliar o QI e não observaram associação entre cesariana e inteligência ( $\beta$  0,4 IC95% -0,4; 1,2).

### ***Qualidade metodológica dos estudos***

Ao avaliar a qualidade dos artigos, de acordo com a Escala de Newcastle-Ottawa, três pontuaram 6, um pontuou 7 e quatro pontuaram 9 (Tabela 2).

### **Discussão**

De acordo com o nosso conhecimento, esta é a primeira revisão sistemática que avalia a associação entre cesariana e QI da prole. Nesta revisão, ao examinar as evidências encontrou-se um número limitado de estudos, oito estudos de coorte, e na maioria dos estudos, a cesariana não esteve associada ao QI na infância, adolescência e na vida adulta. Apenas dois encontraram associação entre cesariana e inteligência. No entanto, ressalta-se que um destes estudos não ajustou as estimativas para importantes fatores de confusão, como

escolaridade materna ou paterna, e renda familiar. Considerando que a renda e a escolaridade estão positivamente associadas com a cesariana e com o desempenho nos testes de QI, a confusão residual pode ter superestimado a associação.

Um aspecto importante que deve ser destacado é a heterogeneidade entre os testes utilizados para avaliar o QI. As escalas aplicadas avaliaram estruturas diferentes da inteligência. As versões das Escalas de Wechsler avaliaram o QI Total, subdividido em duas subescalas: o verbal (que inclui conhecimento e vocabulário acumulados ou adquiridos), e o de execução, que analisa a organização perceptual, memória de trabalho, resistência à distração e velocidade de processamento, assim como outros processos não verbais<sup>21, 22</sup>. A Escala de Raven mede o QI não verbal, que analisa a capacidade de adaptar e flexibilizar o raciocínio para responder novas tarefas ou problemas<sup>23, 24</sup>. Os outros testes (OLSAT, Boerge Priens Test e Kaufman's Intelligence Test) avaliam tanto o QI verbal quanto o não verbal.

Quanto a qualidade dos estudos, de acordo com a escala de Newcastle-Ottawa, observou-se boa qualidade metodológica nos oito estudos. Todos estudos incluídos eram de coorte. Destaca-se o ajuste para confundimento por variáveis socioeconômicas e demográficas na maioria dos estudos, esse item é considerado o mais importante na escala sendo o único item que pontua duas estrelas na escala usada para avaliar a qualidade dos estudos.

Este estudo tem alguns pontos fortes como a busca sistemática que foi realizada de maneira independente por dois autores. Todos estudos incluídos coletaram a informação sobre o tipo de parto, com um curto recordatório, por entrevista com a mãe logo após o nascimento ou extraíram a informação de registros de nascimentos/obstétricos, minimizando a probabilidade de viés de informação. Também, destaca-se que foram incluídos apenas estudos que utilizaram instrumentos validados e padronizados para avaliar o QI, diminuindo a possibilidade do erro de classificação. Uma limitação da presente revisão foi o pequeno

número de estudos identificados. Assim como, os diferentes instrumentos utilizados entre os estudos para avaliar o QI.

## **Conclusão**

O presente estudo preencheu uma lacuna na literatura, pois não foi encontrada outra revisão sistemática sobre o tema. A revisão sistemática indicou que na maioria dos estudos a cesariana não esteve associada a performance em testes de inteligência. No entanto, os achados devem ser interpretados com cautela devido ao pequeno número de estudos incluídos. Assim, mais estudos sobre as consequências a longo prazo da cesariana no desempenho em testes de inteligência são necessários. Estudos futuros devem ajustar suas estimativas para confusão por status socioeconômico, e possíveis mediadores como amamentação não devem ser incluídos nos modelos de ajuste.

Por fim, apesar de não encontrarmos associação, deve-se ter ponderação na escolha da cesariana como via de parto devido aos riscos à saúde da prole em curto e longo prazo relacionados à cesárea sem indicação médica. Entre eles, destacam-se a prematuridade<sup>2</sup>, problemas respiratórios do recém-nascido<sup>4</sup>, início tardio da amamentação<sup>3</sup>, risco de doenças relacionadas ao sistema autoimune ou imunológico como diabetes tipo 1<sup>25</sup>, e obesidade<sup>6</sup>.

## **Financiamento**

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

## Referências

1. Betran AP, Ye J, Moller AB, Souza JP, Zhang J. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. *BMJ Global Health*. 2021;6(6):e005671.
2. Barros FC, Rabello Neto DdL, Villar J, Kennedy SH, Silveira MF, Diaz-Rossello JL, Victora CG. Caesarean sections and the prevalence of preterm and early-term births in Brazil: secondary analyses of national birth registration. *BMJ Open*. 2018;8(8):e021538.
3. Hobbs AJ, Mannion CA, McDonald SW, Brockway M, Tough SC. The impact of caesarean section on breastfeeding initiation, duration and difficulties in the first four months postpartum. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2016;16(1):90.
4. Sandall J, Tribe RM, Avery L, Mola G, Visser GH, Homer CS, Gibbons DL, Kelly N, Kennedy HP, Kidanto H, Taylor PD, Temmerman M. Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. *Lancet*. 2018;392(10155):1349-57.
5. Villar J, Carroli G, Zavaleta N, Donner A, Wojdyla D, Faundes A, Velazco A, Bataglia V, Langer A, Narváez A, Valladares E, Shah A, Campodónico L, Romero M, Reynoso S, Pádua KS, Giordano D, Kublickas M, Acosta A. Maternal and neonatal individual risks and benefits associated with caesarean delivery: multicentre prospective study. *BMJ*. 2007;335(7628):1025.
6. Bar-Meir M, Friedlander Y, Calderon-Margalit R, Hochner H. Mode of delivery and offspring adiposity in late adolescence: The modifying role of maternal pre-pregnancy body size. *PLOS ONE*. 2019;14(1):e0209581.
7. Yuan C, Gaskins AJ, Blaine AI, Zhang C, Gillman MW, Missmer SA, Field AE, Chavarro JE. Association Between Cesarean Birth and Risk of Obesity in Offspring in Childhood, Adolescence, and Early Adulthood. *JAMA Pediatr*. 2016;170(11):e162385.
8. Chu S, Zhang Y, Jiang Y, Sun W, Zhu Q, Wang B, Jiang F, Zhang J. Cesarean section without medical indication and risks of childhood allergic disorder, attenuated by breastfeeding. *Scientific Reports*. 2017;12(9):e0184920.
9. Polidano C, Zhu A, Bornstein JC. The relation between cesarean birth and child cognitive development. *Scientific Reports*. 2017;7(1):11483.
10. Curran EA, Kenny LC, Dalman C, Kearney PM, Cryan JF, Dinan TG, Khashan AS. Birth by caesarean section and school performance in Swedish adolescents- a population-based study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2017;17(1):121.
11. Fernandes MP, Lima NP, Barros FC, Gonçalves H, Menezes AMB, Wehrmeister FC, Hartwig FP, Horta BL. Association between cesarean section and human capital in

- adulthood: 1982 and 1993 Pelotas birth cohorts, Rio Grande do Sul State, Brazil. *Cad. Saúde Pública*. 2021;37(9).
12. Blake JA, Gardner M, Najman J, Scott JA-O. The association of birth by caesarean section and cognitive outcomes in offspring: a systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2021;56(4):533-45.
  13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Epidemiol. Serv. de Saúde*. 2022;31(2):e2022107.
  14. Seidman DS, Laor A, Gale R, Stevenson DK, Mashiach S, Danon YL. Long-term effects of vacuum and forceps deliveries. *Lancet*. 1991;337(8757):1583-5.
  15. Blake JA-O, Pelecanos A, Najman JM, Callaway L, Scott JA-O. The association between birth by caesarean section at term and offspring cognitive and academic performance: A birth cohort study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2021;62(2):226-33.
  16. Li HT, Ye RW, Pei LJ, Ren AG, Zheng XY, Liu JM. Cesarean delivery on maternal request and childhood intelligence: a cohort study. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(23):3982-7.
  17. Sørensen HT, Steffensen FH, Olsen J, Sabroe S, Gillman MW, Fischer P, Rothman KJ. Long-term follow-up of cognitive outcome after breech presentation at birth. *Epidemiology*. 1999;10(5):554-6.
  18. González-Valenzuela M-J, González-Mesa E, Cazorla-Granados O, López-Montiel D. Type of Delivery, Neuropsychological Development and Intelligence in Twin Births. *Frontiers in Psychology*. 2019;10.
  19. Smajlagić D, Jacobsen KK, Myrum C, Haavik J, Johansson S, Zayats T. Moderating effect of mode of delivery on the genetics of intelligence: Explorative genome-wide analyses in ALSPAC. *Brain and Behavior*. 2018;8(12):e01144.
  20. Khadem N, Khadivzadeh T. The intelligence quotient of school aged children delivered by cesarean section and vaginal delivery. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2010;15(3):135-40.
  21. Cruz MBZ. WISC III: Escala de Inteligência Wechsler para crianças: Manual. Avaliação Psicológica. 2005;4(2):199-201.
  22. Nascimento E. *WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para Adultos - manual técnico*. São Paulo: Casa do Psicólogo. 2005.

23. Raymond B. C. Intelligence: its structure, growth and action. Rev. ed. of: Abilities: their structure, growth. 1971. *Elsevier Science Publishers*. 1905:1-697.
24. Raven J. The Raven's progressive matrices: change and stability over culture and time. *Cogn Psychol*. 2000;41(1):1-48.
25. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ, et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*. 2008;51(5):726-35.

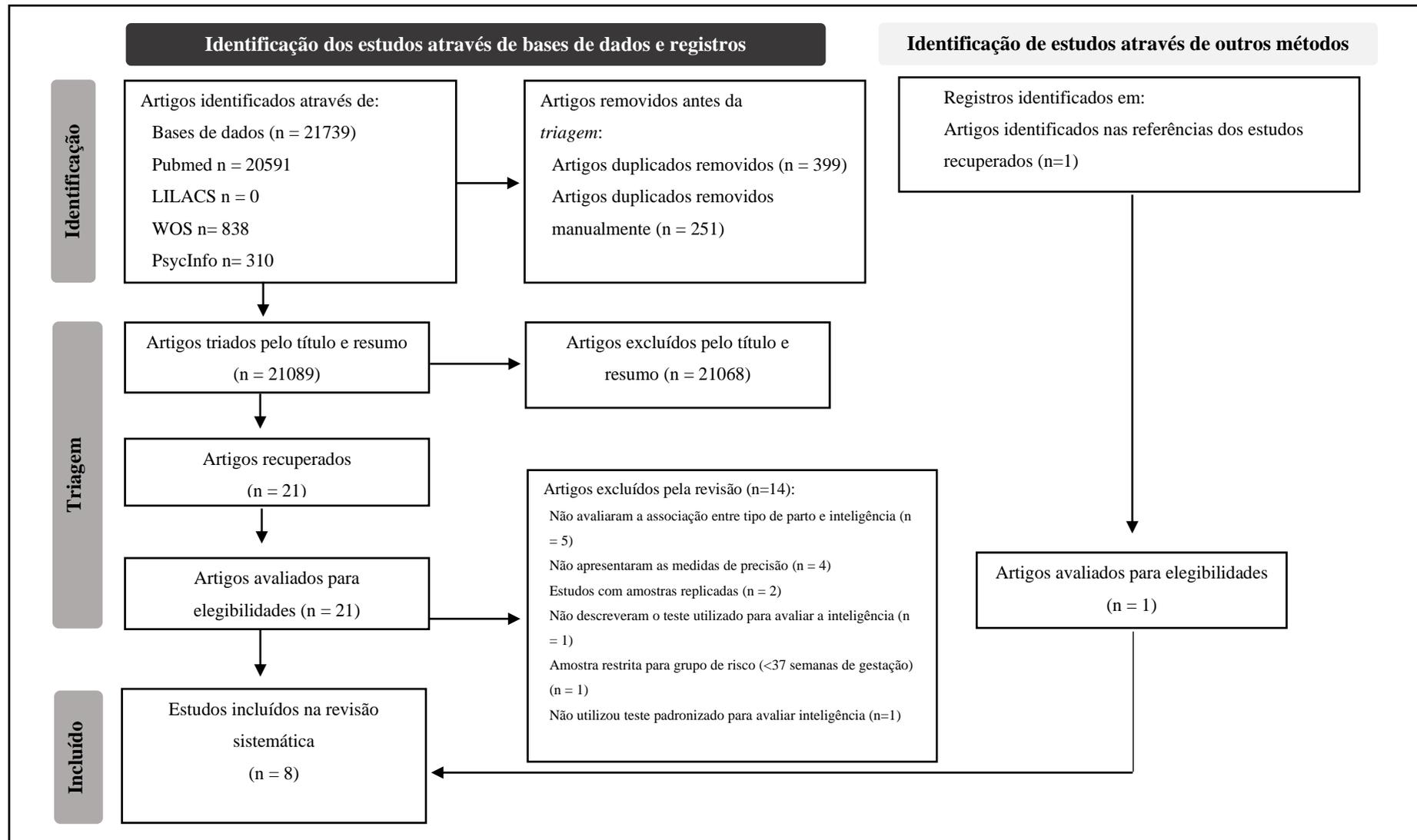


Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos segundo o PRISMA<sup>15</sup>.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão.

Autor, Ano	Delimitação, Amostra	Idade média na avaliação	Sexo	Categorização do tipo de parto	Fonte de informação sobre o tipo de parto	Teste utilizado para avaliar inteligência, Desfecho	Análise ajustada (não/sim)	Variáveis utilizadas no ajuste	Resultados
<b>Crianças</b>									
Khadem; Khadivzadeh 2010 Irã	Coorte 378	7 years	Ambos	cesariana vs. parto vaginal	Entrevista com a mãe	Raven's Standard Progressive Matrices (Raven's SPM) <b>Desfecho:</b> QI (pontos)	Sim	Escolaridade materna e paterna, idade materna e paridade	<b>Média de QI entre os grupos do tipo de parto:</b> Ajustado Escore QI (média±DP) Parto vaginal: 100,7±4,28 Cesariana: 101,0±3,67 <i>p</i> = 0,46
Li 2011 China	Coorte 4144	5 anos	Ambos	cesariana eletiva vs. parto vaginal espontâneo	Registro de nascimento ou /obstétrico	Chinese Wechsler Young Children Scale of Intelligence (C-WYCSI) <b>Desfecho:</b> QI (pontos)	Sim	residência materna, educação e ocupação materna, índice de massa corporal materno, QI materno; peso ao nascer, idade e sexo da criança	<b>Diferença média de QI entre os grupos de tipo de parto:</b> *β bruto (IC95%) 3,9 (0,6; 7,2) <i>p</i> = 0,020 *β ajustado (95%CI) 1,6 (-1,3; 4,5) <i>p</i> = 0,280
Smajlagić 2018 Inglaterra	Coorte 2,421	8 anos	Ambos	cesariana vs. parto vaginal espontâneo	Entrevista com a mãe	Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) <b>Desfecho:</b> QI (pontos)	Não	-	<b>Média de QI entre os grupos do tipo de parto:</b> Escore QI (média±DP) Parto vaginal: espontâneo: 102,82±19,54 Cesariana: 103,95±20,34 <i>p</i> = 0,25
González-Valenzuela 2019 Espanha	Coorte 124	6 anos Gêmeos	Ambos	cesariana vs. parto vaginal	Registro de nascimento ou /obstétrico	Kaufman's Intelligence Test (K-BIT) <b>Desfecho:</b> Risco de dificuldades intelectuais (escore de QI percentil <25)	Sim	Idade materna, apresentação fetal, idade gestacional e peso ao nascer e Apgar 1	<b>Risco de dificuldades intelectuais AJUSTADO RO (IC95%)</b> 2,62 (1,14; 6,00) <i>p</i> = 0,022

Tabela 1 (continuação). Características dos estudos incluídos na revisão.

Autor, Ano	Delineamento, Amostra	Idade média na avaliação	Sexo	Categorização do tipo de parto	Fonte de informação sobre o tipo de parto	Teste utilizado para avaliar inteligência	Análise ajustada (não/sim)	Variáveis utilizadas no ajuste	Diferença média no teste de inteligência (IC95%)
<b>Adolescentes</b>									
Seidman 1991 Israel	Coorte 32245	17 anos	Ambos	cesariana vs. parto vaginal espontâneo	Registro de nascimento ou /obstétrico	Otis test  <b>Desfecho:</b> QI (pontos)	Sim	sexo, peso ao nascer, origem étnica, ordem de nascimento, idade materna, educação paterna e materna, e classe social	<b>Média de QI entre os grupos do tipo de parto:</b> Score QI (média±EP) <b>BRUTO</b> Parto vaginal espontâneo: 105.4± 0.1 Cesariana: 105.4± 0.4 <b>AJUSTADO</b> Parto vaginal espontâneo: 105.7±0.1 Cesariana: 103.7±0.1 <b>p&lt;0,001</b>
Sorensen 1999 Dinamarca	Coorte 4282	18 anos	Homens	cesariana cefálica vs. parto vaginal cefálico	Registro de nascimento ou /obstétrico	Boerge Priens Test  <b>Desfecho:</b> QI (pontos)	Não	-	<b>Média de QI entre os grupos do tipo de parto:</b> Score QI (média±DP) Parto vaginal cefálico: 43.2±9.5 Cesariana cefálica: 42.5±9.8 *não apresentou o valor-p
Fernandes 2021 Brasil	Coorte 4,106	18 anos	Ambos	cesariana vs. parto vaginal	Entrevista com a mãe	Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III)  <b>Desfecho:</b> QI (pontos)	Sim	cor da pele, idade materna, escolaridade materna, escolaridade paterna, renda familiar ao nascer, paridade, tabagismo materno na gravidez, índice de massa corporal pré-gestacional e sexo	<b>Diferença média de QI entre os grupos de tipo de parto:</b> β crude (95%CI) 3.3 (2.4; 4.1) β adjusted (95%CI) -0.2 (-1.0; 0.6)
Blake 2022 Austrália	Coorte 3,793	14 anos	Ambos	cesariana eletiva vs. parto vaginal espontâneo	Registro de nascimento ou /obstétrico	Raven's Standard Progressive Matrices (Raven's SPM)	Sim	peso ao nascer, idade materna, escolaridade materna, tabagismo no final da gravidez, consumo de álcool no final da gravidez, <u>aleitamento materno</u> , renda familiar, índice de massa corporal pré-gestacional e número de crianças no lar aos cinco anos de idade.	<b>Diferença média de QI entre os grupos de tipo de parto:</b> β crude (95%CI) 0.4 (-1.7; 2.6) β adjusted (95%CI) 1.1 (-1.3;3.6)

**Tabela 1 (continuação).** Características dos estudos incluídos na revisão.

Autor, Ano	Delineamento, Amostra	Idade média na avaliação	Sexo	Categorização do tipo de parto	Fonte de informação sobre o tipo de parto	Teste utilizado para avaliar inteligência	Análise ajustada (não/sim)	Variáveis utilizadas no ajuste	Diferença média no teste de inteligência (IC95%)
<b>Adultos</b>									
Fernandes 2021 Brasil	3,701	30 anos	Ambos	cesariana vs. parto vaginal	Entrevista com a mãe	Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III)	Sim	cor da pele, idade materna, escolaridade materna, escolaridade paterna, renda familiar ao nascer, paridade, tabagismo materno na gravidez, índice de massa corporal pré-gestacional e sexo	<b>Diferença média de QI entre os grupos de tipo de parto:</b> $\beta$ crude (95%CI) 3.9 (3.0; 4.8) $\beta$ adjusted (95%CI) 0.4 (-0.4; 1.2)

**Tabela 2.** Avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão de acordo com a Escala Newcastle-Ottawa.

Estudos	Seleção				Comparabilidade	Desfecho			Total (0-9)
	Representatividade de da coorte exposta	Seleção da coorte não exposta	Determinação da exposição	Desfecho não estava presente no início do estudo	Controle para fator importante ou fator adicional	Avaliação do desfecho	O seguimento foi suficiente para a ocorrência do desfecho	Adequação do acompanhamento da coorte	
Seidman (1991)	☆	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	9
Sorensen (1999)	☆	☆	☆	☆	-	☆	☆	☆	7
Khadem; Khadivzadeh (2010)	-	☆	☆	☆	☆	☆	☆	-	6
Li (2011)	☆	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	9
Smajlagić (2018)	-	☆	☆	☆	-	☆	☆	☆	6
González-Valenzuela (2019)	☆	☆	-	☆	-	☆	☆	☆	6
Fernandes (2021)	☆	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	9
Blake (2022)	☆	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	9

**SEÇÃO V. NOTA À IMPRENSA**

---

### **Efeito em longo prazo do tipo de parto nas Coortes de Nascimentos de Pelotas de 1982 e 1993.**

Se a cesariana com indicação médica pode ter efeitos positivos às mulheres, reduzindo a morbimortalidade materno fetal, ela também pode trazer efeitos negativos em curto e longo prazo na vida. Pesquisa realizada pela Universidade Federal de Pelotas, utilizou dados do acompanhamento aos 30 anos da coorte de nascimentos de 1982 e do acompanhamento aos 18 e 22 anos na coorte de nascimentos de 1993. Entre os objetivos da pesquisa foi avaliado o efeito da cesariana no capital humano, ou seja renda, escolaridade e o quociente de inteligência (QI). Os resultados mostraram que ter nascido por cesariana não está relacionado com o capital humano. A pesquisa também avaliou se a cesariana estaria associada com os fatores que aumentam o risco cardiovascular, entre eles, o índice de massa corporal, a circunferência da cintura, a pressão arterial sistólica e diastólica, colesterol total, triglicerídeos, glicose, hemoglobina glicada, proteína C reativa, obesidade e obesidade abdominal (acúmulo de gordura visceral). Nesse estudo, observou-se que os participantes que nasceram de cesariana apresentaram um pequeno aumento no índice de massa corporal, na circunferência da cintura, níveis de triglicerídeos, bem como tiveram um maior de risco de obesidade e de obesidade abdominal na idade adulta. O estudo foi conduzido pela doutoranda Mayra Pacheco Fernandes, sob orientação do professor Dr. Bernardo L. Horta, do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, da Universidade Federal de Pelotas. A publicação completa do estudo pode ser encontrada na página do Programa (<http://www.epidemiologia-ufpel.org.br/>).