



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

Tese de Doutorado

**PERÍMETRO CEFÁLICO E CAPITAL HUMANO: COORTE DE NASCIMENTOS DE
1993 DE PELOTAS**

Marina de Borba Oliveira Freire
Orientadora: Professora Ana Maria B. Menezes
Coorientadora: Professora Bruna G. C. da Silva

Pelotas, RS
Março, 2025



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

Marina de Borba Oliveira Freire

**PERÍMETRO CEFÁLICO E CAPITAL HUMANO: COORTE DE NASCIMENTOS DE
1993 DE PELOTAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Epidemiologia.

Orientadora: Professora Ana Maria B. Menezes
Coorientadora: Professora Bruna G. C. da Silva

Pelotas, 2025

F866p Freire, Marina de Borba Oliveira

Perímetro cefálico e capital humano: Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas / Marina de Borba Oliveira Freire ; Ana Maria B. Menezes, orientadora ; Bruna G. C. da Silva, coorientadora. – Pelotas : Universidade Federal de Pelotas, 2025.

234 f. : il.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, 2025.

1. Epidemiologia. 2. Cefalometria 3. Determinantes sociais da saúde
I. Menezes, Ana Maria B., orient. II. Silva, Bruna G. C. da. coorient. III.
Título.

CDD 614.4

Ficha catalográfica: M. Fátima S. Maia CRB 10/1347

Marina de Borba Oliveira Freire

PERÍMETRO CEFÁLICO E CAPITAL HUMANO: COORTE DE NASCIMENTOS DE 1993
DE PELOTAS

Banca examinadora:

Profª. Dra. Ana Maria Baptista Menezes (presidente)
Programa de Pós-graduação em Epidemiologia – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dra. Bruna Gonçalves Cordeiro da Silva (coorientadora)
Programa de Pós-graduação em Epidemiologia – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dra. Iná da Silva dos Santos (examinadora)
Programa de Pós-graduação em Epidemiologia – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dra. Mariângela Freiras da Silveira (examinadora)
Programa de Pós-graduação em Epidemiologia – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dra. Beatriz Franck Tavares (examinadora)
Departamento de Saúde Mental – Universidade Federal de Pelotas

Pelotas, Março de 2025.

“It’s no use going back to yesterday, because I was a different person then.”

Lewis Carroll, Alice's adventures in Wonderland

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à minha orientadora, Aninha, pela generosidade que sempre teve comigo. Por me dar independência para experimentar e criar, sem nunca deixar de estar atenta, caminhando ao meu lado e me mostrando a direção, todas as vezes que precisei. É uma honra poder aprender tanto contigo, e tenho muito orgulho em saber que tem muito de ti na pesquisadora que estou me tornando. Gostaria de agradecer também à minha coorientadora, Bruna, pela disponibilidade, parceria e cuidado ao longo dessa trajetória.

À minha orientadora no exterior, Rebeccah, e ao meu coorientador, Luke, por me receberem de braços abertos no grupo de pesquisa e em Oxford. Por estarem sempre dispostos a aprender e discutir novos métodos, mas ao mesmo tempo me mostrarem que de nada adianta produzir ciência se ela não puder ser traduzida em palavras simples, de modo que alcance efetivamente as pessoas.

Ao Thiago, por compartilhar comigo conhecimento, inspiração e amizade. Tua luz é tão forte que ilumina também quem está perto – mesmo que esse perto seja a muitos “fusos horários” de distância.

Aos professores do PPGEpi, por todo aprendizado ao longo desses 6 anos de formação. Um grande grupo de pesquisa é feito sobretudo de pessoas, e com certeza levarei um pedacinho de cada um de vocês junto comigo. Obrigada também aos professores Willian e Daniela, do Departamento de Matemática e Estatística da UFPel, pela pronta disponibilidade em me ajudar. Independente de ter sido necessário mudar a rota, ficam os aprendizados da estatística Bayesiana e a vontade de nos reencontrarmos em um novo projeto no futuro.

À minha tia, Aiesca, pelo microscópio Towa, pelo exemplar do Gordis, e por compartilhar comigo tua paixão pela ciência e pela epidemiologia;

Às amigas que a epidemiologia me trouxe, dos dois lados do globo. Em especial:

Marianne, Simon, Annalisa e Patrícia: por contribuírem para que Oxford se tornasse para mim, casa longe de casa. Guardarei sempre com carinho nossas idas semanais às bibliotecas, nossos almoços no helipad, nossas risadas na Penthouse, e tantos outros momentos especiais que vivemos juntos.

Theresa: por dividir comigo tua paixão pela vida e tua forma de ver o mundo e, assim, ter contribuído para expandir a minha.

Fe: por abrir às portas da tua casa e a tua família para mim, mesmo antes que eu chegasse em Oxford. E pelas conversas, almoços e cafés no GPEC, que sempre alegravam o dia.

Neil e Susan: por me acolherem no período final da minha estadia em Oxford com todo o coração.

Gabi: Por percorrer comigo cada passo dessa jornada, tornando tudo mais leve. Sorte a minha em te ter sempre por perto!

Agradeço acima de tudo à minha família, nada disso seria possível sem vocês!

Aos meus pais, Bia e Liader, pelo amor e apoio incondicionais, e por estarem sempre dispostos a me ouvir e me acolher. Se eu conseguir ser para o meu filho metade do que vocês são para mim, já estarei feliz.

Ao meu esposo, Lucas, pelo amor, companheirismo, cumplicidade e leveza. Obrigada por ser meu ponto de equilíbrio em meio a qualquer turbulência e por, mais do que respeitar meus sonhos, lutar por eles como se fossem teus. És a minha melhor escolha! Obrigada também ao Vitor, nosso pacotinho! Chegasses ao final dessa jornada, mas já me enchestes de força, foco e resiliência. Obrigada por fazer companhia para a mamãe na fase final da escrita, e por cada espreguiçada e chutinho na barriga que me servia de incentivo. Mal posso esperar para nos conhecermos e por todas as aventuras que viveremos juntos!

Resumo

Freire, Marina B O. **Perímetro Cefálico e Capital Humano: Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas**. Tese de Doutorado. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas; 2025.

O papel da inteligência ao longo da vida está bem estabelecido, com um quociente de inteligência (QI) mais alto sendo associado ao sucesso acadêmico e profissional, maior renda na vida adulta e menores taxas de morbidade e mortalidade. Estudos anteriores demonstraram que o perímetro cefálico está relacionado ao tamanho do cérebro e à aquisição de inteligência. Isso é particularmente relevante porque o perímetro cefálico é uma medida simples, econômica e de fácil aplicação, especialmente em países de baixa e média renda, onde muitas crianças estão em risco de não atingir seu potencial de desenvolvimento devido às adversidades iniciais, incluindo pobreza e problemas nutricionais. Diante disso, a presente tese teve quatro principais objetivos: 1) Avaliar a associação entre o perímetro cefálico e a inteligência, escolaridade, emprego e renda na literatura existente; 2) Investigar a associação entre o perímetro cefálico ao nascimento, o QI e a escolaridade no início da vida adulta, explorando a não linearidade dessa associação; 3) Descrever o perímetro cefálico ao nascimento e seu crescimento durante o primeiro ano de vida e 4) Examinar a relação entre o crescimento do perímetro cefálico durante o primeiro ano de vida e o QI aos 18 anos de idade, visando identificar um período crítico na infância no qual intervenções poderiam ser mais eficazes. Para atingir esses objetivos, realizamos três estudos: uma revisão sistemática com buscas na PubMed, Web of Science, PsycINFO, LILACS, CINAHL, no Repositório Institucional da OMS e no UNICEF Innocenti, bem como dois estudos originais utilizando dados da Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas. Na revisão sistemática, identificamos uma grande heterogeneidade e inconsistência nas medidas de efeito entre os estudos. Embora tenhamos incluído um número relativamente grande de artigos (N=115), mais de 80% apresentaram limitações significativas, incluindo ajuste inadequado para fatores de confusão e viés de seleção. Perímetros cefálicos maiores foram geralmente associados a um aumento na inteligência e no desempenho acadêmico, mas houve evidências de não linearidade nessas associações.

O efeito do perímetro cefálico parece diminuir após os dois anos de idade. Embora as evidências sejam limitadas, perímetros cefálicos maiores também parecem estar associados a melhores níveis de escolaridade e emprego. Nenhum estudo investigou a associação entre perímetro cefálico e renda. Nos artigos originais, o perímetro cefálico ao nascimento foi positivamente associado ao QI aos 18 anos e à escolaridade aos 22 anos, com maiores forças de associação observadas no extremo inferior da distribuição do perímetro cefálico. Independentemente do perímetro cefálico ao nascimento, um aumento de um desvio-padrão (DP) no crescimento relativo do perímetro cefálico durante o primeiro ano de vida foi associado a um aumento de 1,3 pontos no QI na idade adulta (IC 95%: 0,5, 2,1). Esse efeito deve-se principalmente ao crescimento relativo nos primeiros seis meses de vida, enquanto o efeito do crescimento relativo de seis a doze meses pareceu menor ou insignificante. Nossos achados oferecem uma perspectiva encorajadora para indivíduos que enfrentaram adversidades durante a gestação. Embora a associação entre perímetro cefálico ao nascimento e inteligência persista até a vida adulta, crianças que nasceram com perímetros cefálicos menores podem superar essa desvantagem. É importante ressaltar que um crescimento compensatório significativo foi observado na prática, com aumentos de 2, 3 e até 4 DP durante o primeiro ano de vida. Mais pesquisas são necessárias para identificar fatores que influenciam o crescimento do perímetro cefálico nos primeiros seis meses de vida e que possam ser utilizados para guiar intervenções na primeira infância, visando otimizar o desenvolvimento cognitivo.

Palavras-chave: Perímetro cefálico; Crescimento; Desenvolvimento cerebral; Capital humano; Inteligência; Cognição; Escolaridade; Primeira infância; Revisão sistemática; Estudos de coorte.

Abstract

Freire, Marina B O. **Head circumference and Human Capital: Pelotas 1993 Birth Cohort**. PhD Thesis. Postgraduate Program in Epidemiology. Universidade Federal de Pelotas; 2025.

The role of intelligence throughout the life course is well established, with higher intelligence quotient (IQ) being associated with academic and employment success, higher income in later life, and lower morbidity and mortality rates. Previous studies have shown that head circumference can serve as a reasonable surrogate for brain volume, which may explain its association with intelligence. This is particularly relevant because head circumference is a simple, cost-effective, and easily measurable tool, especially in low-resource settings where both undernutrition and suboptimal development are more prevalent. Given this, this thesis had four primary objectives: 1) To evaluate the association between head circumference and intelligence, schooling, employment, and income in the existing literature; 2) To investigate the association between head circumference at birth, IQ, and educational attainment in young adulthood, exploring the nonlinearity of this relationship; 3) To describe children's head circumference at birth and its growth during the first year of life and 4) To examine the relationship between head circumference growth during the first year of life and IQ at 18 years of age, aiming to identify a critical period in infancy when interventions could be most effective. To achieve these objectives, we conducted three studies: a systematic review with searches on PubMed, Web of Science, PsycINFO, LILACS, CINAHL, the WHO Institutional Repository for Information Sharing, and UNICEF Innocenti, as well as two original studies using data from a population-based birth cohort launched in 1993 in Pelotas, Brazil. We identified significant heterogeneity and inconsistency in effect measures and reported data across studies. Although we included a relatively large number of articles (N=115), over 80% had significant limitations, including inadequate confounder adjustment and severe selection bias. Larger head circumferences were generally associated with increased intelligence and academic performance, but there was evidence of non-linearity in these associations. The relevance of head circumference measurements appears to diminish after

two years of age. Although evidence is limited, larger head circumferences also appear to be linked to better educational attainment and employment. However, no study investigated the association between head circumference and income. In our original studies, head circumference at birth was positively associated with both IQ at 18 years and educational attainment at 22 years, with stronger associations observed at the tail of the head circumference distribution. Regardless of head circumference at birth, a one standard deviation (SD) increase in relative head circumference growth during the first year of life was associated with a 1.3-point increase in IQ in young adulthood (95% CI: 0.5, 2.1). This effect was primarily driven by relative growth in the first six months of life, whereas the effect of relative growth from six to twelve months appeared smaller or negligible. Our findings offer an encouraging perspective for individuals who faced adversities during pregnancy. Although the effect of head circumference at birth on later intelligence persists into adulthood, children born with smaller head circumferences can overcome this disadvantage. Importantly, significant catch-up growth was observed in practice, with increases of 2, 3, and even 4 SD during the first year of life. Further research is needed to identify factors influencing head growth in the first six months of life, which could help inform early childhood interventions and optimize cognitive development.

Keywords: Head circumference, Growth; Brain development; Human Capital; Intelligence; Cognition, Educational attainment; Early childhood; Systematic review; Cohort studies

Apresentação

Esta tese foi elaborada conforme as normas regimentais do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, sob orientação da Profa. Dra Ana Maria Baptista Menezes e coorientação da Profa. Dra Bruna Gonçalves Cordeiro da Silva. É composta por cinco seções: 1) projeto de pesquisa, defendido e aprovado em setembro de 2022; 2) modificações do projeto realizadas após a qualificação do projeto; 3) relatório de atividades do doutorado, com ênfase no relatório do trabalho de campo do acompanhamento dos 30 anos da Coorte de 1993 e das atividades do doutorado sanduíche, realizado na Universidade de Oxford, Reino Unido; 4) três artigos desenvolvidos ao longo do período de doutoramento; e 5) nota à imprensa, contendo a síntese dos resultados obtidos nesta tese e elaborado para a divulgação à imprensa local e à comunidade não científica.

O primeiro artigo foi intitulado “Head circumference and intelligence, schooling, employment, and income: a systematic review” e está publicado na BMC Pediatrics. O segundo artigo foi intitulado “Association between head circumference at birth, intelligence and educational attainment in young adults: Data from the 1993 Pelotas Birth Cohort” e foi submetido ao International Journal of Epidemiology. O terceiro artigo foi intitulado “Effect of head circumference comparative growth in the first year of life on intelligence quotient (IQ) in adulthood: the 1993 Pelotas Birth Cohort” e será submetido à BMC Pediatrics. Os artigos foram formatados de acordo com as normas de cada revista considerada para a submissão/publicação.

Sumário

1. Projeto de Pesquisa.....	14
1.1 INTRODUÇÃO.....	18
1.2 REVISÃO DE LITERATURA.....	20
1.3 JUSTIFICATIVA	84
1.4 MARCO TEÓRICO	86
1.5 OBJETIVOS.....	93
1.6 HIPÓTESES	94
1.7 MÉTODOS	95
1.8 ASPECTOS ÉTICOS.....	105
1.9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	106
1.10 DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS.....	107
1.11 FINANCIAMENTO	108
1.12 CRONOGRAMA.....	109
1.13 REFERÊNCIAS.....	110
2. Alterações do Projeto de Pesquisa	122
2.1 Artigo Planejado 1	123
2.2 Artigo Planejado 2	123
2.3 Artigo Planejado 3	124
3. Relatório de Atividades do Doutorado	127
3.1 Doutorado Sanduíche	128
3.2 Trabalho de Campo	129
3.3 Outras atividades realizadas durante o período do Doutorado.....	136
4. Artigo 1.....	138
5. Artigo 2.....	176
6. Artigo 3.....	208
7. Nota à Imprensa	232

1. Projeto de Pesquisa



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

PERÍMETRO CEFÁLICO E CAPITAL HUMANO: COORTE DE NASCIMENTOS DE 1993
DE PELOTAS

PROJETO DE PESQUISA

Marina de Borba Oliveira Freire

Pelotas, RS
Setembro, 2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

**PERÍMETRO CEFÁLICO E CAPITAL HUMANO: COORTE DE NASCIMENTOS DE
1993 DE PELOTAS**

Projeto de Tese apresentado ao
Programa de Pós- Graduação em
Epidemiologia da Universidade Federal
de Pelotas como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor em
Epidemiologia.

Marina de Borba Oliveira Freire

Orientadora: Ana Maria Baptista
Menezes
Coorientadora: Bruna Gonçalves
Cordeiro da Silva

Pelotas, 2022

Artigos Planejados

- 1) Association between head circumference and intelligence, educational attainment, employment, and income: A systematic review
- 2) Association between head circumference at birth and human capital in young adults from the 1993 Pelotas Birth Cohort: a focus on socioeconomic inequalities
- 3) Role of responsive caregiving and learning at preschool age on the association between head growth and human capital in adulthood: the 1993 Pelotas Birth Cohort

1.1 INTRODUÇÃO

O ganho de peso abaixo do esperado para idade e sexo ocorre em grande parte nos primeiros 1000 dias de vida, período compreendido entre a concepção e o segundo aniversário, e considerado sensível para o crescimento(1). O prejuízo no crescimento pode atingir também o desenvolvimento do cérebro, que alcança cerca de 55% de seu tamanho adulto aos 2 anos de idade e 90% aos 6 anos(2). O peso e o comprimento ao nascer refletem o crescimento do corpo fetal, enquanto o perímetro cefálico (PC) parece estar mais especificamente relacionado ao tamanho do cérebro e à aquisição de inteligência(3). Embora uma ampla variedade de métodos esteja disponível, o PC é apontado como a ferramenta mais simples, rápida e de menor custo para avaliar o crescimento do cérebro e identificar padrões de crescimento cerebral anormal em neonatos(4).

Estudo conduzido na Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004(5) encontrou o déficit de PC como um dos principais preditores de baixa performance cognitiva aos seis anos, definida como escore z de quociente de inteligência (QI) mais do que um desvio-padrão abaixo da média. Sabe-se ainda que mesmo pequenas diferenças no QI representam importantes implicações sociais, estando positivamente associado com sucesso acadêmico na infância, emprego e renda na vida adulta(6) e negativamente associado com desfechos de saúde, como morbidade e mortalidade(7). Esses parâmetros relacionam-se diretamente com o conceito de capital humano, definido como a educação, treinamento, habilidades e saúde que contribuem para a economia e outras formas de produtividade e integração social(8), fundamentais para o desenvolvimento do indivíduo e da sociedade a qual ele pertence.

Adicionalmente, estudos sugerem que o crescimento pós-natal é melhor preditor do QI do que o crescimento fetal, e seu efeito pode ser atenuado substancialmente por fatores socioeconômicos e efeitos pós-natais da escolaridade e QI parentais(9). Neste contexto, muitas crianças em países de baixa e média renda estão em risco de não atingir seu potencial de desenvolvimento, especialmente devido às adversidades iniciais, incluindo pobreza, problemas de saúde e nutrição(10). O início da infância, por outro lado, constitui um período crítico onde os benefícios das intervenções precoces são amplificados e os efeitos negativos dos fatores de risco podem ser mitigados(10). Globalmente, os ambientes domiciliares caracterizados por oportunidades responsivas de cuidado e aprendizagem têm

sido associados positivamente ao desenvolvimento infantil(11), e a modificação desses ambientes tem sido eficaz para alterar o desenvolvimento de crianças com nanismo(12).

Com base no exposto, pretende-se explorar a associação entre PC ao nascimento e ao longo do primeiro ano de vida e capital humano no início da vida adulta, com ênfase nas desigualdades socioeconômicas, utilizando os dados da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1993. Como desfechos, serão utilizadas as variáveis QI, coletada aos 18 anos, escolaridade atingida, renda e emprego, coletados aos 22 anos. Pretende-se ainda avaliar o papel do cuidado responsivo e oportunidades de aprendizado em idade pré- escolar nessa associação, por meio do instrumento EC-HOME (*Early Childhood Home Observation for Measurement of the Environment*), aplicado em uma subamostra da coorte aos quatro anos. O melhor conhecimento dessas associações pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias que promovam o crescimento ótimo das crianças e permitam que as mesmas atinjam seu potencial genético de crescimento e cognição(13).

1.2 REVISÃO DE LITERATURA

Para revisão do presente projeto, foi realizada busca sistemática na literatura, com seleção dos artigos realizada de forma independente por dois pesquisadores, doutorandos do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia (Marina Freire e Thiago Melo). A revisão foi submetida ao PROSPERO sob código de registro CRD42021289998, tendo seu início em 10/10/2021 e dará origem ao primeiro artigo do projeto.

1.2.1 Busca na literatura

As buscas realizadas nas bases de dados tiveram o objetivo de detectar artigos que avaliassem a associação entre perímetro cefálico e inteligência, performance escolar, escolaridade atingida, emprego e renda. Inicialmente os descritores foram selecionados por meio de busca nas plataformas da *BIREME*. Foram realizadas pesquisas nas bases PubMed, Web of Science, PsycINFO, LILACS, e CINAHL, no mês de outubro de 2021, por meio dos descritores “Cephalometry” [MeSH], “head circumference”, “cephalic perimeter” (perímetro cefálico [MeSH] na LILACS), “occipitofrontal circumference”, “Anthropometric cranial measures”, “Head measurements”, “Intelligence” [MeSH], “Intelligence quotient”, “Intellectual performance”, “Cognition”, “Academic Performance[MeSH]”, “Schooling”, “Educational Status”[MeSH], “Economic Status” [MeSH], “Income” [MeSH], “Wealth”, “socioeconomic factors” [MeSH], e “Employment” [MeSH]. A busca não foi limitada por linguagem ou data de publicação. Foram ainda potencialmente incluídas referências da literatura cinza citadas nos artigos selecionados ou localizadas após busca realizada em 13/04/2022 em websites de organizações específicas: WHO iris (International Repository for Information Sharing) e UNICEF Office of Research – Innocenti, por meio dos termos: “Cephalometry”, “head circumference”, “cephalic perimeter”, “occipitofrontal circumference”, “Anthropometric cranial measures”, e “Head measurements”.

Os critérios de elegibilidade foram definidos à priori e testados por meio de estudo piloto para o qual foram selecionados aleatoriamente 100 artigos entre os previamente localizados por meio da busca nas bases de dados. No estudo piloto, foi realizada seleção dos artigos em três etapas (leitura dos títulos, dos resumos e dos artigos na íntegra), deforma

independente por dois pesquisadores, e os resultados foram posteriormente confrontados e discutidos junto à pesquisadora que assumiria o papel de árbitro, visando a exploração dos critérios de inclusão e padronização da aplicação. Entre os critérios inicialmente propostos, todos foram mantidos e somente um foi incluído nesta fase: a necessidade de o perímetro cefálico figurar como exposição principal ou entre as exposições principais. O **Quadro 1** descreve esses critérios.

Critérios de inclusão		Critérios de Exclusão	
Tipo de estudo			
Estudos de coorte, caso-controle ou transversais		Artigos de revisão, relatos ou séries de casos, ensaios clínicos e estudos ecológicos	
População			
- Crianças e adultos da população geral ou - Amostra limitada por sexo, região geográfica ou nível socioeconômico ou - Estudo com irmãos/gêmeos ou - Estudos que incluíram prematuros, baixo peso ao nascer ou pequenos para idade gestacional		Outras populações especiais da criança ou mãe (por critérios de saúde), não mencionadas nos critérios de inclusão	
Exposição			
- Perímetro cefálico ou circunferência da cabeça ou circunferência occipitofrontal como exposição principal ou entre as exposições principais e - Exposição aferida até os 20 anos de idade		- Perímetro cefálico investigado como confundidor em outra associação ou - Exposição aferida acima de 20 anos de idade ou - Exposição avaliada por meio de exames de imagem ou autópsia	
Desfecho			
- Inteligência ou performance acadêmica: independentemente da idade e teste específico realizado ou - Escolaridade atingida, renda ou emprego: quando avaliados a partir dos 16 anos de idade		Avaliação de outros domínios não relacionados diretamente com inteligência e cognição, como desenvolvimento psicomotor e atenção	

Quadro 1. Critérios de Elegibilidade utilizados para seleção dos artigos para revisão

A população alvo dos estudos foi composta por crianças, adolescentes e adultos da população geral, com amostragem sistemática ou por conveniência. Foram incluídos

também estudos que investigaram a associação em crianças com baixo peso ao nascer, prematuros ou pequenos para a idade gestacional, subgrupos cuja análise, entretanto, será realizada separadamente.

A exposição de interesse foi o perímetro cefálico. Uma vez que estudos de autópsia mostraram que a massa cerebral aumenta durante a infância e adolescência e sofre uma redução lenta a partir da terceira década de vida, com declínios mais rápidos na velhice(14), foram incluídos estudos que coletaram dados de exposição entre o nascimento e os 20 anos de idade. Além disso, como nosso objetivo é avaliar o efeito da cefalometria, foram excluídos estudos que avaliaram o tamanho do cérebro por meio de exames de imagem ou autópsia.

Os principais desfechos avaliados foram testes de inteligência, desempenho acadêmico, escolaridade, emprego e renda. O nível de inteligência de uma criança é um importante determinante da saúde e qualidade de vida na idade adulta(13). Portanto, a medição de inteligência ou desempenho acadêmico não foi restrita a uma determinada faixa etária; em relação à escolaridade, emprego e renda, foram incluídos estudos que avaliaram esses desfechos em indivíduos com 16 anos ou mais.

A seleção dos artigos foi realizada em três grandes etapas: leitura dos títulos, resumos e artigos na íntegra. A avaliação dos títulos e resumos recuperados durante a busca na literatura, e a seleção dos estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade foi realizada independentemente por dois pesquisadores, usando o software Mendeley. Em caso de discordância quanto à inclusão, foi solicitada a opinião de um terceiro revisor. A extração de dados também foi realizada por dois pesquisadores de forma independente, utilizando formulários do Google. Considerando a ampla heterogeneidade identificada entre os estudos, não será realizada meta-análise.

1.2.2 Artigos selecionados

Por meio da busca nas bases de dados, foram identificados 2338 registros, dos quais 782 foram removidos por constarem em duplicada. Dos 1556 registros rastreados, 908 e 400 foram excluídos após leitura dos títulos e resumos, respectivamente. Entre os restantes, 13 artigos não foram recuperados mesmo após tentativa de contato com os autores por meio da plataforma *Researchgate* ou por *e-mail*, quando disponível. Assim, foi

realizada leitura na íntegra de 235 artigos, dos quais 124 foram excluídos por não preencherem os critérios de elegibilidade. No total, 111 artigos foram incluídos na revisão. Nenhum estudo elegível foi encontrado por meio da busca em websites de organizações específicas (**Figura 1**).

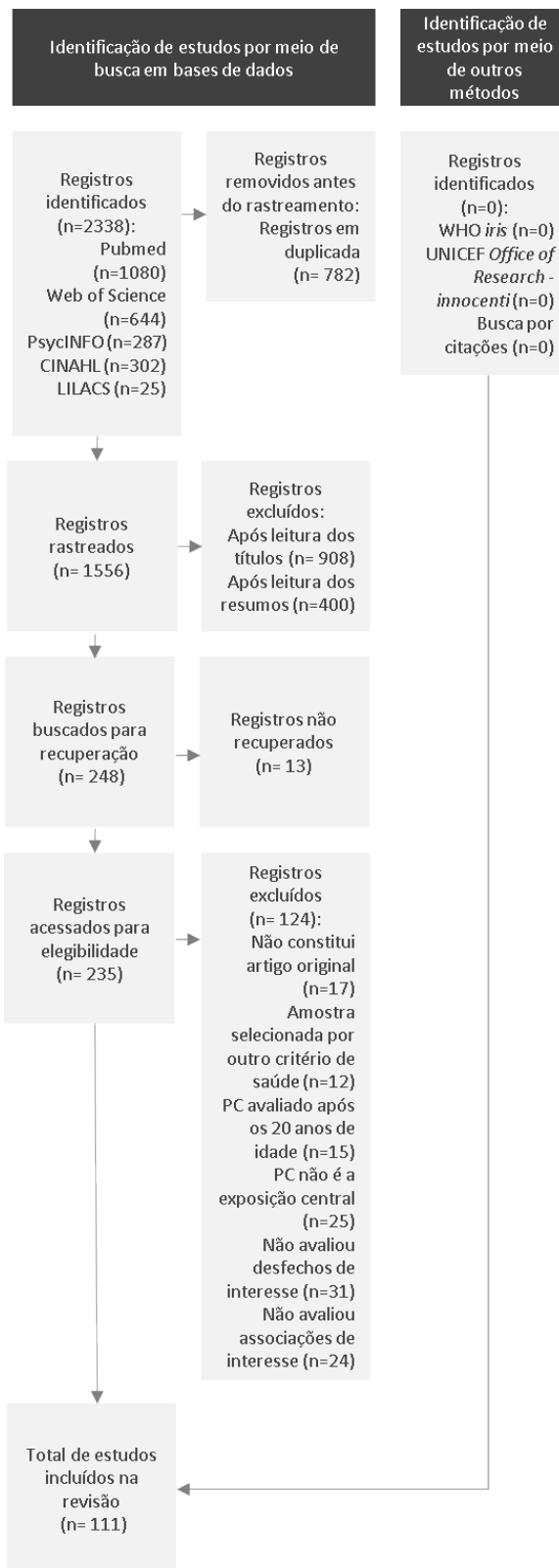


Figura 1. Fluxograma da revisão de literatura sobre a associação entre perímetro cefálico e inteligência, escolaridade, emprego e renda.

1.2.3 Características dos artigos selecionados

As características e principais resultados dos artigos estão resumidos no **Quadro 2**. Quanto ao ano de publicação, o artigo mais antigo incluído data de 1942(15), e os mais recentes, de 2021(16,17).

A **Figura 2** demonstra a distribuição dos artigos por país onde os dados foram coletados. Todos os continentes foram representados, com 36 e 35 artigos publicados com dados da Europa e da América do Norte, respectivamente, seguidos por 21 artigos da Ásia, 15 da América do Sul, seis da Oceania, quatro da África e dois da América Central. Dois artigos incluíram simultaneamente amostras oriundas de cinco países de baixa e média renda pertencentes a três continentes(18,19).

O país com maior número de publicações foram os Estados Unidos (n=30), seguido por Chile (n=10) e Reino Unido (n=8). Destaca-se, porém, que todas as populações estudadas no Chile foram compostas por escolares, sendo que três(20–22) e dois artigos(23,24) realizaram análises bastante semelhantes com a mesma amostra.

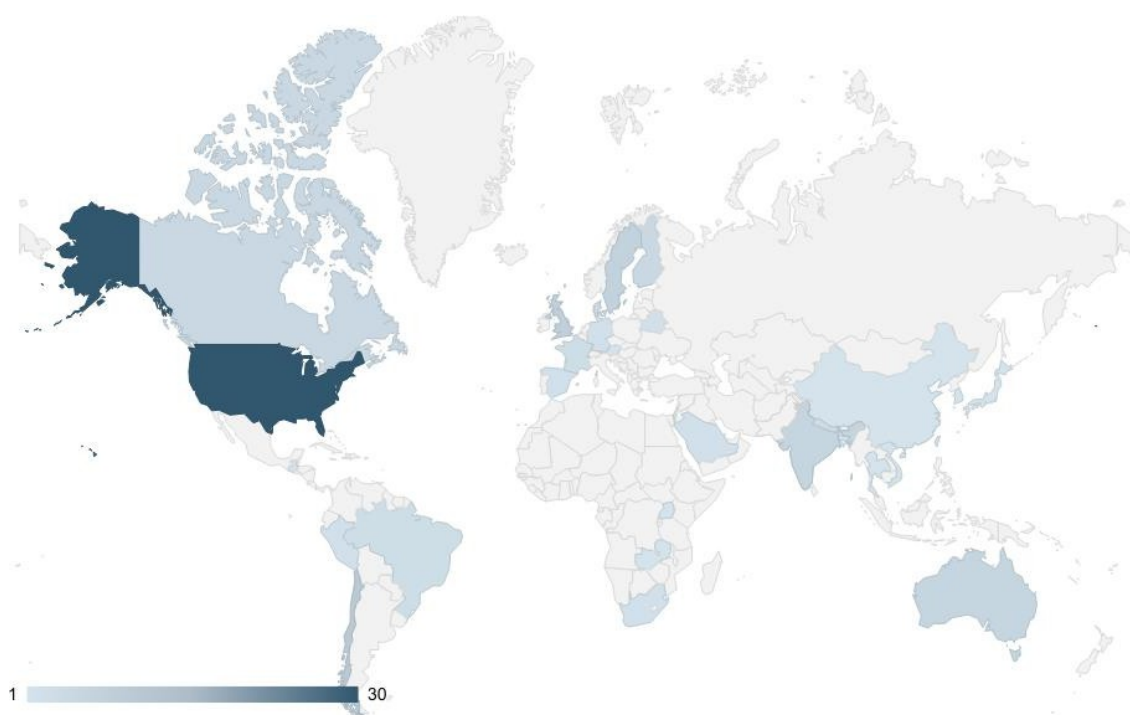


Figura 2. Mapa de distribuição dos artigos incluídos na revisão conforme o país em que os dados foram coletados

Quanto ao tipo de estudo, o principal delineamento utilizado foi o de coorte, com 86 estudos, seguido por 24 estudos transversais e um único estudo caso-controle.

1.2.4. Grupos Especiais

Quarenta e cinco estudos definiram como população alvo, grupos em desvantagem quanto às características de nascimento, incluindo indivíduos com prematuridade, baixo peso ao nascer ou pequenos para a idade gestacional, com grande divergência, entretanto, quanto aos critérios usados para definição de cada grupo.

Seis estudos restringiram a amostra para indivíduos com baixo peso ao nascer, cujos critérios utilizados foram peso inferior a 2500(25–27) ou 2000 gramas(28,29). Doze estudos investigaram exclusivamente crianças com muito baixo peso ao nascer, dos quais todos utilizaram peso inferior a 1500g como ponto de corte. Somente um estudo avaliou crianças com extremo baixo peso ao nascer (<1000 gramas). Destacam-se ainda outros dois estudos que recrutaram crianças com muito baixo peso ao nascer (<1500 gramas) e um grupo controle de crianças nascidas a termo, saudáveis ao nascimento(30,31). As análises desses artigos, porém, foram realizadas para os dois grupos em conjunto, produzindo uma amostra não representativa de nenhum grupo e de difícil interpretação.

Quanto à prematuridade, 19 estudos incluíram crianças conforme a idade gestacional ao nascer, sendo adotado como critério crianças nascidas com menos de 37(32,33), 36(34), 33(35), 32(n=9), 30(36), 29(36,37), 28(38) e 27(16,39) semanas. Destes, dois estudos incluíram simultaneamente crianças muito prematuras (< 32 semanas) e com muito baixo peso ao nascer (<1500 gramas)(40,41).

O grupo de crianças pequenas para idade gestacional foi investigado por quatro estudos, sendo os critérios definidos como peso ao nascer menor que os percentis 3(42) ou 10(43,44), ou ainda, mais do que 2 desvios-padrão abaixo da média (45).

Ainda em relação à amostra investigada, cinco artigos incluíram irmãos, e dentre esses, três estudaram gêmeos (46–48); oito estudos incluíram somente homens, sete dos quais foram realizados em países nórdicos por meio da análise conjunta de dados oriundos de registros de nascimento e do alistamento militar obrigatório; um estudo incluiu somente mulheres; e três avaliaram a associação de interesse em crianças adotadas (49–51).

A maioria dos estudos excluiu crianças com malformações maiores, síndromes congênicas ou paralisia cerebral, ou selecionou amostras formadas por crianças frequentando escolas regulares.

1.2.5 Exposição

O PC, exposição de interesse na presente revisão, foi explorado de diferentes formas entre os artigos, e, em algumas vezes, dentro do mesmo artigo: 99 estudos avaliaram a medida seccional do PC, em um ou mais momentos no tempo, enquanto 26 estudos avaliaram o crescimento entre dois pontos no tempo, a fim de investigar potenciais períodos críticos ou sensíveis. Apenas alguns estudos, entretanto, levaram em consideração a correlação entre os crescimentos pré-natal e pós-natal, condicionando o crescimento do PC entre dois pontos para a medida anterior por meio da diferença entre os resíduos dos modelos observado e esperado(52,53).

Quanto à idade em que a exposição foi mensurada, 64 estudos avaliaram o PC ao nascer, referindo-se ao crescimento obtido intraútero; 51 estudos realizaram a aferição da variável em algum momento entre o nascimento e os dois anos de idade, período que, juntamente com a gestação, corresponde aos primeiros 1000 dias(1); e 55 estudos, entre o terceiro e o vigésimo ano de vida. Quanto ao tipo de variável, em 63 estudos foi utilizada a forma contínua, e em 49, a forma categórica.

Dos estudos que utilizaram o PC como variável contínua, 34 optaram pela padronização da variável, avaliando o escore Z do PC como exposição; 17 avaliaram a medida em centímetros, dois como percentis do PC, e um, em polegada (54). Três estudos investigaram a associação entre a trajetória do PC e o desfecho de interesse (4,36,55), e 10 estudos não definiram com clareza a unidade em que a exposição foi avaliada. Quanto aos estudos que avaliaram o PC como variável categórica, também foi observada grande heterogeneidade entre os artigos, tanto em relação à escolha dos grupos de exposição, quanto ao critério com que foram definidos. Trinta estudos avaliaram PC pequeno para idade como grupo exposição, sendo o ponto de corte mais comumente utilizado o de -2 desvios-padrão, em 12 estudos. Outros pontos de corte utilizados foram PC menor do que -1(56) ou - 3 desvios-padrão(17,57), menor do que 31(58) ou 32 centímetros (59) (ao nascer), ou menor do que o percentil 10 (44,60–66), 15(67) ou 50 (23,24,68).

Adicionalmente, um estudo avaliou o PC em conjunto com o peso, investigando as categorias de restrição do crescimento simétrica (<percentil 10 ou entre percentil 10-20, para ambos), assimétrica (<percentil 20 e peso dentro da faixa de normalidade) e crescimento adequado(69).

Dezessete estudos avaliaram os desfechos em três grupos de exposição: PC pequeno para idade, PC grande para idade, e PC adequado para idade. Desses, o principal critério utilizado foi PC menor que -2, de

-2 a +2 (grupo controle) e maior do que +2 desvios-padrão, em 10 estudos. Somente dois estudos investigaram exclusivamente PC grande para idade como exposição, e ambos utilizaram o PC maior do que o percentil 98 como critério(70,71).

1.2.6 Desfechos

Os desfechos mais investigados entre os artigos incluídos foram inteligência/cognição e performance escolar, por 95 e 24 estudos, respectivamente. Escolaridade atingida e emprego foram avaliados por dois estudos cada, e nenhum estudo avaliou renda como desfecho. Treze estudos avaliaram mais de um desfecho simultaneamente.

Dos estudos que investigaram a associação entre PC e inteligência/cognição, os principais instrumentos utilizados foram o QI, calculado por meio da Escala Wechsler de Inteligência para crianças(72) ou adultos(73) e o Índice de Desenvolvimento Mental, calculado por meio da Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley, sendo adotados por 46 e 18 estudos, respectivamente. Outros instrumentos utilizados foram: Escala de Stanford Binet(59,62,74–79), Bateria de Avaliação Kaufman para crianças(69,80–83), Matrizes Progressivas de Raven(53,84–87), Teste não verbal universal de inteligência(80,88,89), Escala McCarthy de Aptidões para crianças(66,90,91), entre outros.

No que se refere à performance escolar, também foi ampla a variabilidade de critérios ou escalas utilizados, dificultando a comparabilidade entre os dados. Destacam-se os estudos que utilizaram como desfecho avaliações já adotadas em nível nacional(22–24,68,92–94), escolaridade considerada inadequada para idade(56,95,96), dificuldades

escolares detectadas por pais(69), professores(66), ou registros educacionais (97), média das notas escolares(98), instrumentos previamente padronizados, como o *Wide Range Achievement Test-3*(59,60,99–102) e o *Woodcock Reading Mastery Test – Revisado*(33,60,103,104), ou desenhados para a própria pesquisa(21,86,93,105–107).

Em relação aos demais desfechos, escolaridade atingida foi avaliada em anos completos de educação(108) ou categorizada em graduado, atrasado, evadido e não localizado, para indivíduos contatados seis anos após a data prevista para conclusão do ensino médio(109). Emprego, por sua vez, foi mensurado por meio da *Standard International Occupational Prestige Scale*(110), escala contínua (intervalo 6-78) baseada em percepções subjetivas de recompensas sociais, desenvolvida como resultado de escalas de prestígio ocupacional médias de 60 países, aplicada à ocupação desempenhada por mais tempo durante a vida adulta do participante(98), ou *Status* do Trabalho determinado após seis anos de conclusão do ensino médio, e expresso como desempregado, trabalhadores sem escolaridade, estudantes em institutos técnicos, e estudantes em universidades(22).

Quanto ao período em que foram mensurados os desfechos ao longo do ciclo vital, 21 estudos avaliaram crianças na primeira infância, até os dois anos de idade, 80 estudos durante a infância ou adolescência, e 17 na vida adulta, sendo que em dois estudos os indivíduos apresentaram 60 anos ou mais no momento da coleta(111,112). Ressalta-se que estudos que avaliaram demência como desfecho, por refletirem o declínio cognitivo em relação ao nível anterior de função(113) mais do que a inteligência ou cognição em si, não entraram no escopo desta revisão e, portanto, foram excluídos.

Quadro 2. Resumo dos artigos selecionados na revisão sistemática entre perímetro cefálico e capital humano

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Alamo- Junquera, 2014 Espanha (114)	Coorte; Dados de quatro coortes (província de Astúrias, província de Gipúzcoa, cidade de Sabadell e cidade de Valência) do projeto Infância y Medio Ambiente, que recrutaram gestantes durante a primeira consulta pré-natal entre 2003 e 2008 (N= 2104).	Percentil do PC para idade e sexo, sendo as crianças categorizadas em < percentil 10, entre percentil 10 e 90 > percentil 90 (ao nascer)	Inteligência/cognição: Índice de Desenvolvimento Mental - Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley, versão I (BSID), normalizada para média de 100 e DP de 15 pontos (11-23 meses)	Idade da mãe, IMC da mãe, escolaridade da mãe, paridade, tabagismo na gestação, IMC do pai, idade gestacional da criança, sexo da criança, País de nascimento do pai e da mãe; parto prematuro (<37 semanas); classe social materna; localização da coorte; psicólogo que realizou o teste;	- O estudo avaliou adicionalmente o crescimento cefálico pré-natal como exposição, medido por ultrassonografia; - Os escores mentais entre os bebês com PC ao nascimento < percentil 10 foram um pouco mais baixos (95.4) do que os bebês com PC entre o percentil 10 e 90 (98,6, p=0.01) e > 90 (98.6, p=0.08), porém não foi observada associação na regressão linear ajustada; - Nas análises realizadas por grupo de tamanho do PC, a associação no grupo com PC < percentil 10 foi significativa, embora imprecisa e no sentido diferente do esperado [beta 0.47 (IC 95%:0.00; 0.94) p<0.05; N=170]; - Destaca-se a realização de múltiplos testes, com aumento do risco de erro tipo 1, e o N pequeno nas análises estratificadas
Bach(92)2 020 Dinamarca (92)	Coorte; Nascidos vivos na Dinamarca entre 1997 e 2005 (Registro Médico Dinamarquês de Nascimentos), sem registro de exposição materna ao álcool durante a gravidez. (N=536921).	Z escore do PC para idade gestacional e sexo, categorizado em 3 grupos: <-2 DP, entre -2 e 2 DP (grupo controle) e >2 DP (ao nascer)	Performance escolar: parte de um programa nacional de testes introduzido em escolas públicas; as habilidades de leitura são testadas a cada dois anos (do segundo ao oitavo ano) e as habilidades matemáticas no terceiro e sexto ano, sendo as pontuações padronizadas com média 0 e desvio padrão 1 (8-15 anos).	Renda / riqueza / nível socioeconômico, Escolaridade da mãe, Paridade, Tabagismo na gestação, Escolaridade do pai, Sexo, ano nascimento, local de origem, hipertensão materna, DM materna, doença psiquiátrica materna, uso de antiepiléticos durante a gestação, status de coabitação	- As análises (Regressão Linear) foram realizadas separadamente por grupo de PC, teste e ano; - O grupo com PC < -2 DP apresentou pontuações menores tanto em leitura quanto em matemática (beta entre -0.12 e -0.15), diferença que permaneceu estatisticamente significativa após ajuste (beta variando entre - 0.07 e -0.08) - O grupo com PC >2 DP, por sua vez, apresentou pontuações maiores do que o grupo controle em ambos os testes (beta entre 0.08 e 0.11), ainda significativas após ajuste, embora de pequena magnitude (beta entre 0.05 e 0.06)

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Bakhiet, 2017 Arábia Saudita (115)	Transversal; Alunos entre 6 e 12 anos das escolas públicas em Riad; O Estudo I incluiu meninos e meninas (N=1591), enquanto o Estudo II, meninos com dificuldade de aprendizagem (N=221)	PC em centímetros (6-12 anos)	Inteligência/cognição Estudo I: Matrizes Progressivas Padrão Plus [SPM+], um teste de raciocínio não verbal Estudo II: Matrizes Progressivas Padrão [SPM] (6-12 anos)	Idade gestacional e sexo da criança	As correlações foram fracas, porém estatisticamente significativas após ajuste em ambos os estudos, de 0.249 no Estudo I, e 0.173 no Estudo II
Batterjee, 2013 Arábia Saudita (84)	Transversal; Amostra representativa de alunos de escolas públicas e privadas da província de Meca, com idade entre 6 e 15 anos, entre abril e junho de 2010 (N= 1553).	PC (6-15 anos)	Inteligência/cognição: Matrizes Progressivas de Raven, sem tempo limite (6-15 anos)	Não realizado ajuste	- Para o PC, dezesseis das dezoito correlações lineares de Pearson são positivas e três são estatisticamente significativas (estratificadas por sexo e ano escolar). - A média das correlações é de 0,138 ($p>0.05$). - Destaca-se a realização de múltiplos testes, com aumento do risco de erro tipo 1, e o N pequeno nas análises estratificadas
Belfort, , 2011 Austrália (116)	Coorte; Dados do estudo DINO, um estudo de suplementação de ácidos graxos, que incluiu bebês prematuros nascidos com <33 semanas de gestação , recrutados em 5 centros perinatais australianos entre 2001 e 2005 (N=613).	Escore Z do PC - crescimento (primeira semana de vida, ao termo, aos 4, 12 e 18 meses de idade corrigida)	Inteligência/cognição: Escala Bayley de Desenvolvimento para Bebês e Crianças [BSID-II], subescala de índice de desenvolvimento mental [MDI], com média 100 e DP 15 com base na idade (18 meses de idade corrigida)	Idade e escolaridade da mãe, tabagismo na gestação, escolaridade do pai, Idade gestacional, sexo da criança, status de amamentação na alta, idade; doença pulmonar crônica, hemorragia intraventricular grau 3 ou 4, uso pós-natal de esteroides, Home Screening Questionnaire score, braço do tratamento do estudo original	- A associação entre crescimento do PC da semana 1 ao termo e o MDI aos 18 meses foi positiva e estatisticamente significativa, embora com limite inferior do IC tocando a nulidade [beta 1.4 (IC95%:0.0;2.8)]; não houve associação com os demais períodos avaliados - As análises (Regressão Linear) foram estratificadas para peso ao nascer, idade gestacional e educação materna. - Parece haver interação entre crescimento do PC da semana 1 ao termo e educação materna, com maior força de associação no grupo das mães com educação menor que ensino terciário: beta 2.8 (IC95%:1.0;4.6) vs 0.2 (IC95%:-1.9;2.3) - Alta taxa de acompanhamento (93%), porém perdas diferenciais (menor peso ao nascer, menor idade gestacional, e maior proporção de meninos em relação ao grupo incluído)

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Bergvall, 2006 Suécia (117)	Coorte; Homens nascidos na Suécia entre 1973 e 1981 (The Swedish Birth Register), com idade gestacional entre 28 e 43 semanas, que sobreviveram até os 18 anos de idade. Do total, 94% se alistou para o serviço militar entre 1991 e 2000 (N=357768).	Escore Z do PC para idade gestacional: pequeno [<-2 SD], adequado [-2 a 2 SD]; grande [>2 SD] (ao nascer)	Inteligência/cognição: Performance intelectual geral, incluindo quatro dimensões: lógica/indutiva, verbal, espacial e teórica/técnica. O questionário de teste contém 160 itens e os resultados são padronizados (média = 5; DP = 2). Desempenho subnormal: pontuação de 2 ou menos (no alistamento militar, 18 anos)	Renda / riqueza / nível socioeconômico, Idade da mãe, Paridade, Idade gestacional; maior escolaridade do domicílio, estrutura familiar, peso ao nascer, comprimento ao nascer, crescimento em altura, IMC no alistamento militar, ano de alistamento; Para análise de feitos familiares: Ajuste parcial (paridade/ordem de nascimento) e completo	- Indivíduos com PC pequeno para idade gestacional apresentaram maior chance de desempenho cognitivo subnormal aos 18 anos, com redução da força de associação, mas mantendo significância estatística após ajuste [RO ajustado: 1.28 (IC95%:1.20;1.37)]; - Indivíduos com PC grande para idade gestacional apresentaram redução de 16% no risco de desempenho cognitivo subnormal na análise ajustada - Na análise de efeitos familiares, a redução do PC em 1 DP na média familiar e no indivíduo associou-se a um aumento de 14% e 7%, respectivamente, na chance de desempenho subnormal (análise parcial), diferença que permaneceu estatisticamente significativa após ajuste completo - Uso de dados de rotina tanto para exposição quanto desfecho, sujeito a erro de informação não diferencial
Bergvall, 2006 Suécia (118)	Coorte; Homens nascidos na Suécia entre 1973 e 1981, com idade gestacional entre 28 e 43 semanas, que realizaram alistamento militar. Dados de quatro registros populacionais: o Registro de Nascimento Médico Sueco, o Registro de Conscritos Sueco, o Registro Multigeracional e o Censo de População e Habitação de 1990. (N=352125).	Escore Z do PC para idade de acordo com os padrões suecos de PC e categorizado em: <-2 ; entre -2 e -1 ; entre -1 e 1 [grupo referência]; entre 1 e 2 ; e >2 DP (ao nascer)	Inteligência/cognição: Desempenho intelectual, medido por meio de um teste de tempo limitado em 4 dimensões - lógico/indutivo, verbal, espacial e teórico/técnico, que consiste em 160 questões (40 questões para cada dimensão). Baixo desempenho intelectual foi definido como escore ≤ 2 (ao alistamento militar, 18 anos)	Renda / riqueza / nível socioeconômico, Idade da mãe, Escolaridade da mãe, Paridade, Escolaridade do pai, Altura da criança/adolescente, Idade gestacional, ano de alistamento, estrutura familiar	- As análises foram estratificadas conforme idade gestacional ao nascer; - Quanto menor o PC maior a chance de baixo desempenho intelectual nos grupos pré-termo e a termo, com maior força de associação no primeiro grupo [PC <-2: pré-termo - RO 1.89 (IC95%:1.36;2.62); a termo - RO 1.24 (IC95%:1.16;1.33)]; - No grupo de crianças nascidas a termo, um PC ao nascer >2 DP foi associado à redução em 14% na chance de baixo desempenho intelectual; tendência semelhante foi observada no grupo pré-termo, porém não foi observada significância estatística nesse grupo; - Não foi observada associação entre PC e desempenho intelectual no grupo pós-termo; - Uso de dados de rotina tanto para exposição quanto desfecho, sujeito a erro de informação não diferencial

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Boynton, 1942 Estados Unidos (119)	Transversal; Jovens com idade entre 14 e 20 anos, que se formaram nos anos de 1933-35, 1937, 1939 e 1940 na Peabody Demonstration School (N=199)	PC (14-20 anos)	Inteligência/cognição: Teste de QI de Kuhlmann-Anderson para diferentes idades de base (14-20 anos)	Não realizado ajuste, somente estratificado para sexo e idade	- As correlações foram fracas em meninos (entre 0.23 e 0.27) e inexistente em meninas (entre 0.03 e 0.18) - Não apresenta valor p, e sim a então utilizada P.E diff r; conclusão do autor é que não se pode afastar que associação se deva ao acaso - Pouca informação disponível no artigo
Broekman, 2009 Singapura (85)	Coorte; Crianças asiáticas que freqüentavam entre a 1ª e 3ª série (7-9 anos) em três escolas de Cingapura, entre novembro de 1999 e maio de 2001, como parte do Estudo de Coorte de Fatores de Risco para Miopia de Cingapura (N=1645).	PC em centímetros (ao nascer)	Inteligência/cognição: Teste das Matrizes progressivas de Raven, que avalia a capacidade de raciocínio não verbal (seguimento em 2002, em torno de 9 anos)	Idade, sexo, etnia, escola e escolaridade da mãe (Modelo1) + IMC, idade da mãe ao nascer, tabagismo da mãe e do pai, tamanho da família, ordem de nascimento e idade gestacional (Modelo 2).	- Um maior PC ao nascer foi associado a maior pontuação no teste de cognição [Modelo 1: 0.42 (IC 95%:0.08;0.75); Modelo 2: 0.62 (IC 95%:0.21;1.04)]; - As análises foram repetidas entre crianças com peso normal (<2,5 e >4 kg), PC normal (<32 e >36 cm) e IG normal (<37 semanas) para verificar se as associações não foram motivadas pelos valores extremos, e as associações ficaram mais fortes, com um aumento de 1 cm no PC ao nascer associado a um aumento de 0.96 no teste de cognição - Uso de dados de rotina do PC oriundos de duas fontes diferentes, colocando em dúvida a confiabilidade da estimativa
Camargo-Figuera, 2014 Brasil (120)	Coorte; Nascidos vivos de mães residentes na zona urbana de Pelotas durante o ano de 2004. Participantes com informações completas do teste de QI aos 6 anos foram incluídos na análise (N=3523)	Déficit do perímetro cefálico para a idade durante o primeiro ano de vida - escore Z < -2 DP em qualquer um dos três seguimentos (ao nascer, aos 3 e 12 meses).	Inteligência/cognição: A Escala de Inteligência de Wechsler para crianças (WISC-III), composta por 4 subtestes: 2 verbais (semelhanças e aritmética) e 2 de desempenho (construção de blocos e preenchimento de figuras), convertida em escores z para a análise; Baixo QI aos 6 anos: escore z < -1 (6 anos)	Renda / riqueza / nível socioeconômico, escolaridade da mãe, sexo, duração da amamentação, idade, cenário de entrevista, avaliador do QI, cor da pele, desemprego dos pais, nº de irmãos, nº de pessoas por quarto, tabagismo do pai ou da mãe durante gestação, déficit estatura para idade, percepção materna sobre a saúde da criança	- O objetivo central do estudo foi identificar os determinantes iniciais de baixo QI aos 6 anos de idade usando uma abordagem de modelagem preditiva, de modo que não foi construído um modelo teórico e a associação foi ajustada para amamentação - Um PC pequeno para idade em qualquer um dos acompanhamentos ao longo do primeiro ano de vida foi associado a maior chance de baixo QI [RO 2.4(IC95%:1.9;3.2)], com redução da magnitude da associação após ajuste, mas permanência da significância estatística [RO 1.7(IC95%:1.2;2.4)] - Alta taxa de acompanhamento e perdas não diferenciais em relação às medidas antropométricas ao nascimento

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Camp, 1998 Estados Unidos (58)	Coorte; Crianças com peso ao nascer maior de 2000g, cujas mães foram recrutadas entre 1959 e 1965 no início do pré-natal em 12 centros médicos nas regiões nordeste e sul do país (N=35704).	PC em centímetros < 31 (ao nascer)	Inteligência/cognição: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças (4 subtestes verbais e 3 subtestes de desempenho); sendo QI baixo definido como uma pontuação de QI < 70 (7 anos)	Não realizado ajuste, somente estratificado para nível socioeconômico e cor da pele	- Um PC baixo ao nascer foi associado a um aumento em 2.35 vezes no risco de baixo QI aos 7 anos, em crianças de nível socioeconômico baixo e cor da pele preta; - Nos demais grupos, não foram observadas associações
Caputo, 1974 Estados Unidos (121)	Coorte; Crianças com peso entre 1400 e 2500 g , nascidos em três hospitais voluntários em Staten Island entre julho de 1965 e janeiro de 1969. A partir dos registros hospitalares, um grupo de bebês com peso ao nascer maior do que 2500g foi pareado por sexo, hospital de nascimento, nível socioeconômico, paridade e data de nascimento (N=233).	PC em polegadas (ao nascer)	Inteligência/cognição: Escala de Inteligência Infantil de Cattell (1 ano)	Renda / riqueza / nível socioeconômico, Idade da mãe, QI da mãe, Paridade, Altura/comprimento da criança/adolescente, Idade gestacional da criança/adolescente, Sexo da criança/adolescente, Peso ao nascer, score de Lubchenco, score de reflexo, score de Apgar, hospital e tipo de parto	- Filhos de mães solteiras ou divorciadas foram excluídos ; - A forma como a amostra foi selecionada parece ter sido arbitrária e torna a amostra completa não representativa de nenhum grupo, mesmo que cada um dos grupos seja representativo das respectivas populações originais - Ausência de um modelo teórico guiando a análise; múltiplos desfechos e exposições foram investigados - Dados do PC coletados de rotina, com elevada proporção de dados faltantes (47%) - Não especifica análise estatística; Correlação: 0.39 (p < 0.01); Correlação parcial: 0.01 (p > 0.05)
Charkaluk, 2011 França (56)	Coorte; Crianças nascidas entre 22 e 32 semanas de idade gestacional nas maternidades da região de Nord-Pas de Calais em 1997, consideradas livres de deficiência ou atraso, definido como quociente de desenvolvimento global inferior a 70 na ausência de deficiência (N= 244).	Escore Z do PC para sexo e idade, categorizado em <-1 e ≥-1 DP [grupo controle] (aos 2 anos de idade corrigida)	Performance escolar: Escolaridade imprópria para a idade: série inadequada para idade, ou série adequada para idade em aula regular com apoio na escola ou retenção de nota, ou em classe ou escola especializada, coletada por meio de questionário postal enviado aos pais (aos 8 anos).	Escolaridade da mãe, Idade gestacional da criança, Quociente de Desenvolvimento Global, realizado por meio do teste de Brunet-Lezine revisado aos 2 anos de idade corrigida	- O grupo de crianças com PC pequeno para sexo e idade apresentou uma chance 2.85 vezes maior de apresentar escolaridade imprópria para idade, embora com pouca precisão da estimativa [(IC95%: 1.01;8.08) p<0.05] - Foi realizado ajuste para o quociente de desenvolvimento global aos 2 anos, importante mediador da associação de interesse

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Christian, 2014 Nepal (88)	Coorte; Filhos de mulheres residentes nas planícies rurais do sul do Nepal, tendo ambos participado de estudos de suplementação de micronutrientes durante a gravidez [1999-2001] e em idade pré-escolar [2001-5] (N=1822).	PC em centímetros (ao nascer)	Inteligência/cognição: Teste não-verbal universal de inteligência - UNIT(7-9 anos)	Renda / riqueza / nível socioeconômico, QI da mãe, Escolaridade da mãe, Paridade, Sexo, Idade, já iniciou a escola, ingestão de vegetais folhosos verde-escuros, ingestão de frutas cítricas, histórico de diarreia/disenteria, nível de sal iodado doméstico	O PC ao nascer foi positivamente associado à pontuação no teste de inteligência realizado na infância [beta - bruto: 1.11 p<0.001; ajustado - 0.44 p<0.001]
Cooke, 2005 Reino Unido (122)	Coorte (Análise central transversal); Crianças nascidas em 1991-2 nos oito hospitais dos distritos postais de Liverpool, com < 32 semanas completas de idade gestacional (N=280).	Percentil do PC para idade e sexo (ao nascer e aos 7 anos)	Inteligência/cognição: Escala Wechsler de Inteligência para Crianças [WISC III] - dicotomizado em < e ≥ 89 [média] (7 anos)	Idade gestacional, persistência do dueto arterioso	- O aumento de um percentil do PC foi associado a um aumento de 0.06 na escala Wechsler de inteligência, e a uma chance 6% maior de apresentar pontuação menor que a média na mesma escala - PC ao nascer não foi significativo na análise bivariada (p=0.38) e não foi inserido no modelo de regressão
Cooke, 2006 Reino Unido (123)	Coorte; Todas as crianças com peso ao nascer ≤ 1500 g , nascidas em 1980 e 1981, de mães cujo local de residência no momento do nascimento era o condado de Merseyside (N=194).	Escore Z do PC para sexo e idade, pontuais e mudanças no período entre dois pontos (ao nascer, próximo ao termo, na alta hospitalar, aos 4 e 15 anos)	Inteligência/cognição: Escala de Inteligência de Wechsler para crianças (8 anos)	Peso ao nascer e classe social (Registrar General's classification)	- As correlações entre as avaliações pontuais e o desfecho foram positivas, porém fracas (brutas variaram entre 0.10 e 0.25 e ajustadas de 0.09 a 0.20); As mudanças de escore Z não foram correlacionadas ao desfecho - Análise estatística mal descrita; Análise da associação entre PC aos 15 anos e inteligência em período anterior não se justifica

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Dekhtyar, 2015 Suécia (98)	Coorte; Indivíduos nascidos no Hospital Universitário de Uppsala entre 1915-29 – Dados do Estudo Multigeracional da Coorte de Nascimentos de Uppsala (UBCoS), com idade gestacional entre 37 e 41 semanas, ainda residentes na Suécia em 1960, rastreados por meio de um número de identificação pessoal (N=6024).	Escore Z do PC padronizados para idade gestacional, categorizados em três grupos: PC pequeno [DP <-1], PC médio [-1≤DP≤1] e PC grande [DP>1] (ao nascer)	Performance escolar: pontuação média geral em matemática, linguagens, religião cristã, geografia e história local, de 0 a 18 (9-10 anos) Emprego: Prestígio Ocupacional associado à ocupação mais longa na vida adulta por meio da Standard International Occupational Prestige Scale (SIOPS), baseada em percepções de recompensas sociais, desenvolvida como resultado de escalas de prestígio médias de 60 países	Sexo e coorte de nascimento (Modelo 1) + ordem de nascimento, idade materna, peso ao nascer ajustado para idade gestacional (Modelo 2) + origem social ao nascer - em vantagem vs em desvantagem (Modelo 3)	• Apresenta um modelo conceitual; Desfechos e exposições detalhados; Avalia interações e realiza análise de mediação considerando performance escolar como <i>proxy</i> do efeito do QI no prestígio ocupacional; • PC pequeno foi associado a redução pequena, mas estatisticamente significativa, na performance escolar [beta modelo 3: - 0.097(IC95%:-0.157; - 0.037)] e no prestígio ocupacional [beta modelo 3: -1.551 (IC95%:- 2.484; -0.619); Para um PC grande, não foi identificada associação em nenhum modelo; • Sem evidência de interação entre PC e nível socioeconômico na performance escolar (p = 0.14) ou prestígio ocupacional (p=0.59); • Na análise de mediação: um quarto do efeito total do PC no prestígio ocupacional foi mediado pelas notas do ensino fundamental.
Do, 2021 Vietna (32)	Coorte; Crianças com idade gestacional ao nascer <37 semanas , com idade <29 dias na admissão da UTI Neonatal do Hospital Infantil 1 em Ho Chi Minh, que receberam alta entre julho de 2013 e setembro de 2014 (N=143).	Escore Z do PC, Decremento do Escore Z do PC (aos 3, 12 e 24 meses de idade corrigida).	Inteligência/cognição: Escalas Bayley de desenvolvimento do bebê e da criança pequena, terceira edição - Escalas cognição, linguagem receptiva e expressiva; O atraso mental foi definido como < -2DP (24 meses de idade corrigida)	Idade gestacional, sexo da criança	• O PC aos 3 meses não foi associado ao atraso mental [RO 0.79 (IC95%:0.49;1.29)]; • O decremento do PC entre 3-12 meses, por sua vez, foi associado a um aumento em 1.89 vezes na chance de atraso mental aos 24 meses (IC95%:1.02;3.50).
Dolk, 1991 Estados Unidos (57)	Coorte; Dados da US National Collaborative Perinatal Project, que recrutou gestantes em 12 hospitais de 1959 a 1966; Foram incluídos crianças com idade gestacional de 37 a 42 semanas (N= 35710).	Escore Z do PC para idade, sexo e raça; PC pequeno definido como PC 3 DP ou mais abaixo da média do respectivo grupo (ao nascer, 1 e 7 anos)	Inteligência/cognição: Escala Wechsler de Inteligência, ou a Escala Leiter, em casos de surdez; declínio cognitivo definido como QI < 70 (7 anos)	Não realizado ajuste, porém estratifica para nível socioeconômico, peso ao nascer e altura.	• O percentual de declínio cognitivo foi inversamente associado ao PC (PC normal: 2.6%; PC < -2 DP: 10.5%; <-3 DP: 51,2%); • O status socioeconômico não afetou o desfecho dos casos microcefálicos, embora tenha sido um forte determinante do desfecho entre as crianças normocefálicas e aquelas com perímetro cefálico 2 DP abaixo da média

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Dupont, 2018 Canadá (4)	Coorte; Dados do estudo Design, Develop, Discover (3D), que recrutou gestantes em nove centros clínicos em três áreas metropolitanas da província de Quebec, Canadá (N= 756).	PC - modelos de curva de crescimento latente para avaliar o PC durante o primeiro ano de vida, modelando tanto o intercepto (PC ao nascimento) quanto a inclinação (ao nascer, aos 3 e 12 meses)	Inteligência/cognição: Escalas Bayley de Desenvolvimento para bebês e crianças, terceira Edição (Bayley- III) - Escala Cognitiva, que contém 91 itens que avaliam o processamento de informações, recursos conceituais e habilidades perceptivas (24 meses).	Renda / riqueza / nível socioeconômico, Escolaridade da mãe, Idade gestacional da criança, estratificado por sexo	- Os coeficientes das análises de trajetória (beta) para meninos ou meninas não apresentaram significância estatística; - Em relação à coorte original, a taxa de acompanhamento do estudo foi baixa, resultando em risco de viés de seleção; - Utiliza dados coletados de rotina para o PC; - Fatores com associação clara com desenvolvimento cognitivo, como renda e escolaridade materna, não foram associadas no presente estudo, o que coloca em dúvida a validade do modelo
Eriksen, 2013 Dinamarca (124)	Coorte; Dados do Estudo de Estilo de Vida Durante a Gravidez, veiculada à Coorte Nacional Dinamarquesa de Nascimento, que incluiu mulheres em sua primeira consulta pré- natal de 1997 a 2003, e seus filhos. Com base no padrão de consumo de álcool antes e durante a gravidez, foi realizada uma sobreamostragem das mulheres com níveis moderados e altos de consumo de álcool (definido neste estudo como 5–8 doses e ≥9 doses por semana), sendo as probabilidades de amostragem ponderadas na análise (N= 1782).	PC em centímetros, sendo as análises exploradas também com termo quadrático (ao nascer, aos 5 anos)	Inteligência/cognição: Escala de inteligência de Wechsler para idade pré-escolar e primária revisada (WPPSI-R), incluindo três subtestes verbais - Aritmética, Informação e Vocabulário - e três subtestes de performance - Desenho de Blocos, Desenho Geométrico e Montagem de Objetos (5 anos).	Idade da criança, sexo da criança, avaliador (ajuste parcial) + idade da mãe, IMC da mãe, QI da mãe, paridade, idade do pai, altura da criança, amamentação, educação parental, mãe solteira no pré-natal, peso ao nascer, café da manhã irregular, crescimento pós-natal (ajuste completo)	- PC ao nascer e aos 5 anos apresentaram correlação positiva muito fraca, porém estatisticamente significativa, com inteligência (r 0.07 e 0.15, respectivamente); - Somente o PC aos 5 anos foi incluído no modelo; critérios de inclusão não claros; - O PC aos 5 anos foi positivamente associado ao QI total no ajuste parcial ou completo [beta:0.7 (IC95%:0.1; 1.2) p= 0.017], assim com o QI performance; não foi observada associação com QI verbal - Para o termo quadrático do PC aos 5 anos, identificou-se os seguintes medidas de efeito no ajuste completo: QI total: -0.3 (IC95%: -0.6; 0.0) p=0.020 ; QI verbal: -0.2 (IC95%: -0.4; 0.1) p= 0.161; QI performance: -0.4(IC95%: -0.8; - 0.1) p=0.009

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Fattal- Valevski, 2009 Israel (125)	Coorte; Crianças nascidas em 1992 no Hospital Maternidade Lis, com peso ao nascer < percentil 10 para a idade gestacional (N=136).	PC (ao nascer, ao 1, 2, 6, e 9-10 anos)	Escala de inteligência de Wechsler para crianças (9-10 anos)	Altura da mãe, altura do pai	- O PC ao nascimento não se correlacionou com QI em 9 a 10 anos; - O PC nos outros pontos avaliados, por sua vez, apresentou correlação positiva, fraca a moderada e estatisticamente significativa com o desfecho, variado de 0.27 (1 ano) a 0.35 (9-10 anos).
Ferrer, 2019 Espanha (90)	Coorte; Dados de quatro coortes (Astúrias, Gipuzcoa, Sabadell e Valência) do Projeto INMA (Infancia y Medio Ambiente), entre 2004 e 2008, que incluiu gestantes com plano para parir no hospital de referência. (N=1795).	Escore Z do PC para idade e sexo (ao nascer, e aos 1- 1.5 e 4 anos)	Inteligência/cognição: Escalas McCarthy de aptidões para crianças [MCSA - escala cognitiva global] (aos 4.9 anos)	Idade, IMC e escolaridade da mãe, paridade, tabagismo na gestação, IMC do pai, idade gestacional, sexo, país de nascimento (mãe e pai); classe social; idade e qualidade do teste sinalizado pelo psicólogo	- O PC em todos os períodos avaliados foi positivamente associado à cognição [beta: ao nascer: 1.22 (IC95%:0.59;1.85); 1–1.5 anos: 1.13 (IC95%:0.10;2.15) ; 4 anos: 0.95 (IC95%:0.15;1.75)] - Resultados semelhantes quando os nascimentos prematuros foram excluídos, e em análises de sensibilidade com ajuste para proxy de QI materno, saúde mental, e duração da amamentação infantil
Flensburg- Madsen, 2020 Dinamarca (126)	Coorte; Dados da Coorte Perinatal de Copenhague, que incluiu crianças nascidas no Hospital Universitário de Copenhague entre 1959 1961 (N total = 4697); <u>Amostra WAIS</u> : participantes do estudo de Pré-Natal realizado em 1982-1994 (N = 1126); <u>Amostra IST-2000R</u> : Participantes do Copenhagen Aging and Midlife Biobank entre 2009 e 2011 (N= 1334); <u>Amostra BPP</u> : homens que completaram o Børge Priens Prøve durante o alistamento militar (N= 2237)	PC (ao nascer), Aumento do PC (primeiro ano de vida, entre 1-3 anos de vida)	Inteligência/cognição: <u>Amostra WAIS</u> : Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (27.7 anos); <u>Amostra IST-2000R</u> : Intelligenz-Struktur-Test 2000R, teste autoaplicável que consiste em três subtestes (completar frases, analogias verbais e séries numéricas), de 0 a 59 (50 anos); <u>Amostra BPP</u> : Børge Priens Prøve, teste em grupo que incluiu quatro subtestes (matrizes de letras, analogias verbais, séries numéricas e figuras geométricas), com pontuação de 0 a 78 (19.2 anos)	Renda / riqueza / nível socioeconômico, Altura da mãe, Paridade, Tabagismo na gestação, Idade do pai, Idade gestacional, Sexo, Amamentação, Mãe solteira no pré-natal, Complicações na gravidez, Peso e comprimento ao nascer, Atitude da mãe em relação à gravidez (desejada), Emprego da mãe, Creche em algum momento do primeiro ano, idade média ao atingir marcos do desenvolvimento do 1 e 3 anos	- O PC ao nascer foi positivamente associado à cognição na vida adulta nas três amostras avaliadas, com betas variando de 0.14 (Amostra WAIS) a 0.17 (Amostra IST-2000R), assim com o aumento do PC no primeiro ano de vida, com betas entre 0.16 (Amostra IST- 2000R) e 0.18 (Amostra WAIS); - Em relação ao aumento do PC entre 1-3 anos, as associações foram de pequena magnitude e estatisticamente significativas em 2 das 3 amostras [beta 0.10 (Amostra WAIS) e 0.11 (Amostra BPP)]; - Não realiza modelo hierárquico, de modo que ajusta inadvertidamente para mediadores, como desenvolvimento entre 1-3 anos

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Frisk, 2002 Canada (60)	Coorte; Crianças pequenas para idade gestacional (peso ao nascer < - 2 DP para a idade gestacional) inscritas no Programa de Acompanhamento Perinatal do Hospital Mt. Sinai e do Hospital for Sick Children em Toronto, Canadá, entre 1984 e 1987. Indivíduos com restrição de crescimento intrauterino decorrente de infecção congênita ou anomalia genética, abuso materno de álcool e drogas foram excluídas (N=71).	Percentil do PC, dicotomizado em PC adequado e PC subótimo, quando $>$ ou $\leq$ percentil 10, respectivamente. As crianças foram posteriormente divididas em três grupos: normal [PC adequado ao nascer e aos 9 meses], catch-up [PC subótimo ao nascer e normal aos 9 meses] e anormal [PC subótimo ao nascer e aos 9 meses] (ao nascer, 9 meses)	Inteligência/cognição: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças – Terceira Edição; Performance escolar: Leitura - Woodcock Reading Mastery Tests– Revisado; Subteste de identificação de palavras e subteste de compreensão de passagem; Listas de palavras de Backman; Ortografia - Kaufman Tests of Educational Achievement ou Wide Range Achievement Test– 3, subteste de ortografia (7-9 anos)	Não realizado ajuste	- Na análise bivariada, o PC foi associado ao QI total (Normal: 106.2; Catch-up: 92.7; Anormal: 89.6), assim como às subescalas verbal e performance; - As associações entre os grupos de PC e as diferentes dimensões avaliadas da performance escolar (Leitura, Compreensão de passagem, Palavras de Backman e Ortografia) também foram positivas e estatisticamente significativas
Gale, 2003 Reino Unido (111)	Coorte; Indivíduos que nasceram no Jessop Hospital for Women entre 1922 e 1930 que ainda residiam em Sheffield em 1997-1998. Foi selecionada uma amostra estratificada de 746 pessoas, compreendendo todos os 236 indivíduos dos quintis de peso de nascimento mais alto e mais baixo e 85 indivíduos de cada sexo selecionados ao acaso de cada um dos três quintis intermediários. (N=215)	PC - quartis de distribuição, separado por sexo (ao nascer)	Inteligência/cognição: AH4 intelligence test, que fornece uma medida de raciocínio lógico, verbal e numérico, e o subteste de memória lógica da Escala de Memória Wechsler, que avalia a capacidade de recordar ideias apresentadas em dois contos (acompanhamentos de 1997-1998 - média de idade 69.8 anos, e 2000-2001)	Idade gestacional, Sexo, Idade, escolaridade do participante, classe social ao nascer, história de doença cerebrovascular e pontuação da subescala de emoção do Nottingham Health Profile	- Não foram identificadas associações entre quartil do PC ao nascer e as dimensões avaliadas do teste de inteligência; - Não houve correlação entre a mudança na pontuação no teste de inteligência entre os 2 acompanhamentos, tratada como variável contínua, e o PC ao nascer - Sobreamostragem dos quintis extremos de peso ao nascer na seleção da amostra, sem descrição de ponderação na análise; - Não apresentou modelo hierárquico e inadvertidamente ajustou para mediadores, como a escolaridade do participante; - Informação do PC ao nascer oriunda de dados secundários, estando sujeito a erro de informação não diferencial

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Gale, 2004 Inglaterra (127)	Coorte; Crianças cujas mães realizaram pré- natal no Princess Anne Maternity Hospital em Southampton entre abril de 1992 e junho de 1993, e que viviam na área do estudo aos 9 anos (N=221).	PC em centímetros, padronizada para idade [DP] – medidas pontuais e crescimento do PC entre dois pontos no tempo (ao nascer, aos 9 meses e 9 anos)	Escala de inteligência de Wechsler abreviada (9 anos)	Classe social, idade, QI e escolaridade da mãe, paridade (ordem de nascimento), idade gestacional, sexo da criança, amamentação, história materna de humor deprimido no período pós-parto	• PC aos 9 meses [beta 1.98 (IC95%:0.34;3.62)] e 9 anos [beta 2.87 (IC95%:1.05;4.69)] foram positivamente associados à inteligência aos 9 anos, mas não houve associação entre o PC ao nascer e o desfecho; • Foram identificadas ainda associações positivas e estatisticamente significativas entre o crescimento do PC nos 3 períodos avaliados e o desfecho
Gale, 2006 Inglaterra (128)	Coorte; Dados do ALSPAC, estudo prospectivo que recrutou gestantes em 3 distritos de Bristol com datas de parto previstas entre 1991-992. A coorte Children in Focus é uma seleção aleatória de 10% dos últimos 6 meses do ALSPAC e inclui somente crianças a termo (N= 633).	Escore Z do PC ajustado para sexo e idade gestacional; Crescimento do PC entre dois pontos, condicionado ao tamanho anterior, por meio do cálculo dos resíduos dos modelos observado e esperado (ao nascer, 1, 4 e 8 anos)	Inteligência/cognição: Escala de Inteligência Wechsler Pré escolar e Primária (4 anos); Escala de Inteligência Wechsler para Crianças (8 anos)	Renda / riqueza / nível socioeconômico, Idade da mãe, Escolaridade da mãe e do pai, Paridade, Idade gestacional, Sexo, Amamentação, parenting score (avaliação do estímulo), história de depressão pós-natal; as medidas de PC foram incluídas no modelo simultaneamente	• O PC ao nascer e o crescimento do PC no primeiro ano de vida anos foram positivamente associados ao QI total aos 4 anos [beta ajustado 2.41 (IC95%:1.31;3.50) e 1.97 (IC95%:0.68;3.26), respectivamente], mas não o crescimento do PC entre 1 e 4 anos; • Somente o crescimento do PC no primeiro ano de vida foi associado ao desfecho aos 8 anos após ajuste [beta 1.56 (IC95%:0.11;3.01)] • Resultados para QI verbal e não verbal foram semelhantes ao QI total • Ajuste para medidas posteriores pode “roubar” parte do efeito total da medida avaliada
Gampel, 2014 Estados Unidos (59)	Coorte; Dados do Johns Hopkins Collaborative Perinatal Study, que incluiu gestantes que realizaram pré-natal e deram à luz seus bebês no Johns Hopkins Hospital entre 1960-64. Entre 1992-94, esses descendentes foram recrutados para novo acompanhamento (N= 2151).	PC em centímetros, sendo PC pequeno definido quando ≤ 32 cm (ao nascer)	Inteligência/cognição: Escala Bayley de Desenvolvimento Mental (aos 8 meses); Escala de Stanford-Binet (aos 4 anos) e Escala Wechsler de Inteligência para crianças (aos 7 anos), padronizadas com média 100 e DP 15. Performance escolar: O desempenho acadêmico em leitura, aritmética e ortografia, por meio do Wide Range Achievement Test (aos 8 anos)	Renda / riqueza / nível socioeconômico, Raça da mãe; Idade gestacional da criança, Sexo da criança	• Um PC pequeno ao nascer resultou em aumento em 3.6 (IC95%:2.5;5.0) e 1.7 vezes (IC 95%:1.3;2.2) na chance de desenvolvimento mental subótimo aos 8 meses e QI subótimo aos 4 anos; • As médias do QI aos 4 e 8 anos, e da pontuação do teste WRAT para leitura, ortografia e aritmética foram significativamente menores em crianças com PC pequeno em relação às crianças com PC normal (análise de covariância)

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Gross, 1978 Estados Unidos (61)	Coorte; Crianças com peso ao nascer entre 750 e 2000 g , admitidas UTIs neonatais do Crouse-Irving Memorial Hospital ou do St Joseph's Hospital, Syracuse, Nova Iorque, em 1971 (N=118).	Percentil do PC para a idade gestacional; grupo exposto definido como uma medida menor que o percentil 10 (ao nascer).	Inteligência/cognição: Teste de desenho de Goodenough-Harris, cuja pontuação foi baseada em 73 características (4-5 anos)	Não realizado ajuste	- As análises bivariadas foram realizadas para os grupos de percentil do PC < 10, entre 10-25, 26-50 e >50 e o desfecho; - O grupo com PC ao nascer < percentil 10 apresentou menor média do QI e maior prevalência de QI < 70; - O grupo de referência não foi definido claramente; aparentemente a comparação foi realizada com o grupo complementar
Guellec, 2015 França (69)	Coorte; Dados do estudo de coorte Epipage de 1997, que incluiu nascidos vivos entre 26-32 semanas de idade gestacional em 1997 em 9 regiões da França (N=1315).	Percentil do PC em relação ao peso: Restrição de crescimento simétrico [SGR], Restrição de crescimento assimétrico [HGR] e Crescimento adequado para idade gestacional [AIG – grupo controle] (ao nascer)	Inteligência/cognição: bateria de avaliação Kaufman para crianças, padronizada com média 100 e DP 15, sendo: Deficiência cognitiva moderada e grave definida como pontuação entre 70 e 84 e <70, respectivamente (5 anos) Performance escolar: Dificuldades escolares: escola especial; turma especial de escola regular ou notas baixas (8 anos)	Renda / riqueza / nível socioeconômico, idade da mãe, paridade, idade gestacional da criança, sexo, nacionalidade (somente pare deficiência cognitiva); tipo de gestação (somente para dificuldades escolares)	- SGR definida como PC e peso ao nascer < percentil 10 ou ambos entre o percentil 10 e 19; HGR, como PC < percentil 20, com peso ao nascer ao menos o próximo decil superior; e AIG, como PC e peso ao nascer acima do percentil 20. - SGR foi associada a uma maior chance de apresentar deficiência cognitiva moderada [RO 1.65 (IC95%:1.01;2.71)] e grave [RO 2.07 (IC95%:1.15;3.74)], e dificuldades escolares [RO 1.79 (IC95%:1.13;2.83)] nas análises ajustadas; - HGR apresentou padrão semelhante, porém somente a associação com deficiência cognitiva grave foi estatisticamente significativa [RO 2.07 (IC95%:1.15;3.74)].
Hack, 1986 Estados Unidos (74)	Coorte; Crianças com muito baixo peso ao nascer , admitidas na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, Rainbow Babies and Childrens Hospital, Cleveland, entre 1977 e 1978, que nasceram com peso adequado para a idade gestacional , definido como ≥ -2 DP (N=139).	Escore Z do PC, PC subnormal definido como < - 2 DP (40 semanas, e 8, 20 e 33 meses de idade corrigida)	Inteligência/cognição: Escala de Inteligência Stanford-Binet (33 meses de idade corrigida)	Renda / riqueza / nível socioeconômico, escore de risco neonatal (Hobel's neonatal risk score), Dano neurológico; raça; peso da criança	- A média de QI no grupo com PC normal foi maior do que no grupo com PC subnormal nos 4 momentos em que foi mensurado, porém esta diferença nas 40 semanas de idade corrigida não foi estatisticamente significativa; - No modelo de regressão, o aumento no PC subnormal aos 8 meses correspondeu a uma redução de 0.19 DP no teste de inteligência aos 33 meses ($p<0.05$)

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Hack, 1989 Estados Unidos (129)	Coorte; Crianças com muito baixo peso ao nascer (<1500g) admitidas na UTI Neonatal de Rainbow Babies and Childrens Hospital, Cleveland, entre 1977-82 (N=481).	PC padronizado pela idade - normal [≥ -2 SD, controle] vs subnormal [< -2 SD] (aos 8 meses)	Inteligência/cognição: Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley - Índice de Desenvolvimento Mental [MDI] (20 meses de idade corrigida)	Renda / riqueza / nível socioeconômico, Risco neonatal, comprometimento neurológico, raça	- Do total de amostra, 79% nasceram com peso adequado para idade gestacional (AIG) e 21% pequenas para idade gestacional (PIG); - No grupo AIG, as crianças com PC subnormal apresentaram uma redução em 9.9 pontos na média do MDI em relação ao grupo controle; - No grupo PIG, a diferença entre os grupos foi menor e não apresentou significância estatística, possivelmente como resultado do pequeno tamanho de amostra
Hack, 1991 Estados Unidos (103)	Coorte; Crianças com muito baixo peso ao nascer (<1.5 Kg) admitidas na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal Rainbow Babies and Children's Hospital, em Cleveland, entre 1977-79 (N=249).	PC normal (controle) vs subnormal [< -2 DP para idade] (8 meses de idade corrigida)	Inteligência/cognição: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças; Performance escolar: Desempenho acadêmico em leitura (Woodcock Reading Mastery Test), matemática(Bateria Psicoeducacional Woodcock-Johnson) e ortografia (Teste de Realização de Amplo Alcance) (8 - 9 anos)	Desvantagem socioeconômica materna (raça, escolaridade, estado civil), escore de risco neonatal, crescimento intrauterino, peso ao nascer e estado neurológico	- Na análise ajustada, em relação ao grupo controle, as crianças com PC subnormal apresentaram menor QI verbal (beta -7.78) e QI performance (beta -7.70), assim como menor desempenho nos testes de leitura (beta -11.20), matemática (beta -4.41) e ortografia (-7.62); - A única associação que que não apresentou significância estatística foi no teste de matemática
Han, 2018 Bielorrússia (55)	Coorte; Dados do Estudo de Intervenção da Promoção do Aleitamento Materno (PROBIT) realizado na Bielorrússia entre 1996- 97, que incluiu filhos de puérperas com intenção de amamentar na admissão na enfermaria, com idade gestacional ≥ 37 semanas, peso ao nascer ≥ 2.500 g e Apgar ≥ 5 aos 5 minutos. (N=12809)	PC (1, 2, 3, 6, 9 e 12 meses); 4 grupos foram identificados: Generally large (PC sempre acima da média); Catch-up (PC começa abaixo, mas termina acima da média); Stunting (PC sempre abaixo da média); Faltering (PC começa acima, mas termina abaixo da média), “normal” (não pertencem a outros grupos)	Inteligência/cognição: Escala de inteligência de Wechsler abreviada [WASI] (6.5 anos)	Idade da mãe e do pai, Escolaridade da mãe e do pai, Tabagismo na gestação, Idade do pai, Escolaridade do pai, Sexo, Amamentação, hospital de nascimento	- O objetivo central do estudo é metodológico, com ênfase na abordagem simultânea de múltiplas trajetórias - Os resultados foram apresentados em gráficos; “Stunting” e “Faltering” foram associados à maior risco em comparação com os subgrupos “Generally Large” e “Catch-up”. Os resultados foram sugestivos de maior risco para “Faltering” versus “Catch-up” ($p=0.060$ após a correção de Bonferroni).; - A partir da análise post-hoc, os subgrupos “Generally Large” e "Stunting" tiveram desempenho de QI significativamente diferente para o PC ($p=0.002$), mas nenhuma diferença significativa foi encontrada entre outros subgrupos como “Catch-up” ou “Faltering”.

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Hein, 2014 Zambia (80)	Transversal; Dados do Projeto Bala Bbala, um estudo de grande escala sobre a manifestação, prevalência e etiologia de deficiências específicas de leitura, que incluiu alunos de escolar na Zâmbia rural (N=3981).	PC (7-18 anos)	Inteligência/cognição: Teste de inteligência não verbal universal, subteste de memória simbólica, e Bateria de avaliação Kaufman para crianças, segunda edição, subteste de triângulos, submetidos a uma análise de componentes principais (intervalo possível, 1-19) (7-18 anos).	Sexo, classe (idade não utilizada para evitar multicolinearidade)	- Foi observada correlação fraca, porém estatisticamente significativa entre PC e o desfecho (r 0.17); - Foi realizado modelo de regressão linear (beta 0.13 p<0.001), o intervalo de confiança é apresentado, mas não inclui o intervalo de confiança; - Métodos mal descritos
Heinonen, 2008 Finlândia (130)	Coorte; Indivíduos nascidos a termo (37-42 semanas), entre 1985 - 86, acompanhados no Hospital da Criança e do Adolescente da Universidade de Helsinki, em Uusimaa, participantes do Arvo Ylppo Longitudinal Study (N= 1056).	Escores Z do PC por sexo; crescimento do PC [resíduos padronizados dos modelos de regressão linear do PC observado em relação ao previsto] (ao nascer, 5, 20, e 56 meses)	Inteligência/cognição: Raciocínio geral, medido pelo Columbia Mental Maturity Scale, um teste de capacidade cognitiva não verbal, padronizado com média 100 e DP 15 (aos 56 meses)	Sexo, idade gestacional (Modelo I) + admissão na enfermaria neonatal, amamentação, tabagismo durante a gravidez, gravidez múltipla/única, escolaridade dos pais, idade materna no parto e altura materna (Modelo II)	Somente o PC ao nascer foi associado ao desfecho na análise bruta, permanecendo a diferença estatisticamente significativa após ajuste para as variáveis incluídas no modelo II [beta 0.78 (IC95%:0.17;1.40)]
Hickey, 2021 Australia (99)	Coorte; Todos os sobreviventes de prematuridade extrema (22-27 semanas de gestação) no estado de Victoria, em três épocas: 1991-1992 (24 meses), 1997 (12 meses) e 2005 (12 meses). Foram recrutados ainda controles a term, pareados por variáveis sociais, para padronizar os resultados dos testes em 8 anos para alguns desfechos (N=499)	Escore Z do PC ajustado para idade e sexo; Crescimento do PC do nascimento aos 2 anos e dos 2 aos 8 anos, calculado como a diferença do escore z ao longo do período para indivíduos com medidas disponíveis nos 2 pontos (ao nascer, aos 2 e 8 anos)	Inteligência/cognição: Escala Wechsler de Inteligência para Crianças (1991-2;1997); Escalas de Habilidade Diferencial (2005); Performance escolar: em leitura, ortografia e aritmética: Wide Range Achievements Test; resultados convertidos em escores z relativos aos escores médios de controles dentro de cada era, ponderados pelas variáveis sociais (8 anos de idade corrigida)	Escolaridade da mãe, Classe social (com base na ocupação do indivíduo com maior rendimento da família); termo de interação para era e crescimento	- O uso de edições diferentes do reduz a comparabilidade; - Devido à ausência de forte evidência de que as associações diferiram entre as eras, os dados foram combinados para análise; - O crescimento do PC nos primeiros 2 anos de vida foi positivamente associado ao QI e ao desempenho em leitura, diferença que permaneceu estatisticamente significativa após ajuste [beta 0.39 (IC95%:0.21;0.57) e 0.28 (IC95%:0.08;0.48), respectivamente]; as associações com ortografia e aritmética foram positivas porém não significativas nas análises bruta ou ajustada; - Não houve associação entre o crescimento do PC entre 2 e 8 anos e os desfechos avaliados

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Huang, 2013 China (131)	Transversal; Dados de um projeto colaborativo China-EUA que recrutou noivas nas províncias de Hebei, Zhejiang e Jiangsu, e monitorou gravidez/parto por meio do departamento de saúde materno-infantil. Em 2001, uma amostra aleatória de crianças de foi selecionada (N= 8389).	PC em centímetros (4-7 anos)	Inteligência/cognição: Escala de inteligência Wechsler para crianças; subconjuntos de conhecimento, compreensão aritmética, labirintos de conclusão de imagem, desenho de blocos e geométrico, vocabulário e resumo de imagens, animal peg e correspondência de padrão (4-7 anos)	Altura e Peso da mãe pré gestacional, QI da mãe, Escolaridade da mãe, Paridade (ordem de nascimento), Peso ao nascer, Idade gestacional, suplementação de ácido fólico durante a gestação, ocupação do pai e residência urbana.	- As análises foram estratificadas para idade gestacional ao nascer; - Em prematuros, a associação foi positiva, mas perdeu significância estatística após o ajuste; - No grupo a termo, o aumento de 1 cm no PC foi associado a um aumento em 1.5 DP no desfecho. A força de associação reduziu após ajuste, mas manteve significância estatística [beta 1.05 (IC95%:0.80; 1.29)]
Ivanovic, 2004 Chile (23)	Transversal; Alunos do ensino médio, destros, nascidos a termo, que frequentaram escolas públicas e privadas nas regiões mais ricas e pobres dos municípios da região metropolitana do Chile; Grupo 1 [QI >120] e Grupo 2 [QI <100], com razão 1:1 por NSE (alto e baixo) e sexo por grupo (n=96).	PC em centímetros e escore Z, ajustado por ANCOVA para sexo, peso e altura (média 18 anos, SD 0.9)	Inteligência/cognição: Escala de inteligência de Wechsler para adultos Revisada; Grupo 1, alto QI [>120]; e Grupo 2, baixo IQ [<100] (média 18 anos, SD 0,9)	Não realizado ajuste; amostragem considerou sexo e nível socioeconômico	- Considerando o modo em que foi selecionada, a amostra do estudo não é representativa de nenhuma população; - Realização de múltiplos testes, aumentando o risco de erro tipo 1; - Outros estudos publicados com a mesma amostragem e análises bastante semelhantes; - A média do PC foi maior no grupo com QI alto do que no grupo de QI baixo, tanto em homens (p<0.01) quanto em mulheres (p<0.05) - A correlação entre PC e QI total foi positiva e moderada em homens [r 0.499 (p<0.001)] e em mulheres [r 0.397 (p<0.01)]
Ivanovic, 2004 Chile (21)	Transversal; Alunos do ensino médio destros, nascidos a termo, que frequentaram escolas públicas e privadas nas regiões mais ricas e pobres dos municípios da região metropolitana do Chile; Grupo 1 [QI >120] e Grupo 2 [QI <100], com razão 1:1 por NSE (alto e baixo) e sexo por grupo (n=96).	Escore Z do PC, categorizado em: <-2, de -2 a <0, de 0 a 2 e >2 DP (média 18 anos, SD 0.9).	Inteligência/cognição: Escala de inteligência de Wechsler para adultos; Performance escolar: Teste de espanhol e matemática, em % de acertos; Teste de aptidão acadêmica (AAT), exame nacional para ingresso na universidade, com pontuação até 900 (média 18 anos, SD 0,9)	Não realizado ajuste; amostragem considerou sexo e nível socioeconômico	- Considerando o modo em que foi selecionada, a amostra do estudo não é representativa de nenhuma população; - Quanto maior o PC do grupo, maiores as médias de QI total (p<0.01), verbal (p< 0.001) e performance (p< 0.05); mesmo padrão foi observado para os resultados de desempenho escolar (p< 0.01) e AAT (p< 0.01) - As correlações entre PC e os desfechos avaliados foi positiva e moderada [QI total: r 0.465 p< 0.0001; Teste de desempenho escolar: r 0.450 p< 0.0001; AAT: r 0.434 p< 0.0001];

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Ivanovic, 2004 Chile (93)	Transversal; Amostra representativa das crianças matriculadas nas séries 1, 2, 4, 6 e 8 do ensino fundamental e 1-4 do ensino médio de escolas públicas e privadas nas áreas urbana e rural do Chile em 1986. Foram entrevistadas crianças em 13 escolas de oito municípios da Região Metropolitana do Chile (N= 4509).	Escore Z do PC (séries 1, 2, 4, 6 e 8 do ensino fundamental e 1 e 4 do ensino médio; média 10.36 anos, DP 3.52)	Performance escolar: testes de desempenho em espanhol e matemática elaborados o estudo (16-70 itens conforme a série); Teste de Aptidão Acadêmica para a 4ª série do ensino médio (150 itens com pontuação máxima de 900); resultados em % de aproveitamento (séries 1, 2, 4, 6 e 8 do ensino fundamental e 1 e 4 do ensino médio; média 10.36 anos, DP 3.52).	Escolaridade da mãe, Escolaridade do pai, Capacidade intelectual; Leitura de livro; Esgoto; Tipo de escola; Qualidade da habitação; z-escore de altura; Ingestão de cálcio	• O aumento de 1 DP no PC foi associado a um aumento em 1.15 no % de aproveitamento dos testes de performance escolar ($p < 0.001$); • O modelo incluiu ajuste para capacidade intelectual, importante mediador na associação de interesse; • A correlação linear entre PC e o desfecho foi positiva, fraca, porém estatisticamente significativa ($r = 0.220$ $p < 0.0001$)
Ivanovic, 2006 Chile (22)	Transversal; Alunos do ensino médio destros, nascidos a termo, que frequentaram escolas públicas e privadas nas regiões mais ricas e mais pobres dos municípios da região metropolitana do Chile; Grupo 1 [QI >120] e Grupo 2 [QI <100], com razão 1:1 de crianças por NSE (alto e baixo) e sexo por grupo (n=96).	Escore Z do PC (média 18 anos, DP 0.9)	Performance escolar: Teste de aptidão acadêmica (AAT), exame para ingresso na universidade com abrangência nacional, que incluiu testes verbais e de matemática, para o qual foi calculado o resultado global, com pontuação até 900 (média 18 anos, SD 0,9) Emprego: Status do Trabalho 2002, determinado após seis anos de conclusão do ensino médio e expresso como desempregado, trabalhadores sem escolaridade, estudantes em institutos técnicos, estudantes em universidades (+ 6 anos)	Não realizado ajuste	• As análises bivariadas foram estratificadas por sexo; • A média de PC foi maior no grupo com alto AAT do que no grupo com baixo AAT, mas somente nos meninos esta diferença alcançou significância estatística; • Em relação ao status de trabalho, a média do PC foi maior no grupo de estudantes em universidades, seguido pelo grupo de estudantes de institutos técnicos, desempregados e trabalhadores sem escolaridade ($p < 0.01$); • A correlação linear entre PC e status do trabalho foi positiva e moderada na amostra total ($r = 0.434$ $p < 0.0001$), sendo maior nos meninos ($r = 0.434$ $p < 0.0001$) do que nas meninas ($r = 0.393$ $p < 0.01$)

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Ivanovic, 2008 Chile (109)	Coorte; Amostra representativa das crianças em idade escolar matriculadas na primeira série do ensino fundamental na Região Metropolitana do Chile em 1987(N= 813).	Escore Z do PC para idade, sexo e tamanho corporal; para a regressão logística, o grupo exposto foi definido como PC ≤ mediana (5.5–9 anos)	Escolaridade Atingida: Categorizada em graduado, atrasado, evadido e não localizado (em 1998, quando as crianças os participantes do estudo deveriam se formar no ensino médio).	Renda / riqueza / nível socioeconômico, Capacidade intelectual; performance escolar	• A média do PC foi maior no grupo graduado, seguido pelos grupos atrasado, não localizado e evadido (p<0.0001); • Regressão logística foi realizada em diferentes formas de dicotomização do desfecho: evadido e não evadido: RO 2.317(IC95%:1.196;4.490); evadido e atrasado: 2.130(IC95%:1.049;4.325); evadido e graduado: 2.766(IC95%:1.349;5.671) • O modelo incluiu ajuste para capacidade intelectual e performance escolar, importantes mediadores na associação de interesse;
Ivanovic, 2009 Chile (86)	Coorte; Amostra representativa de crianças matriculadas na primeira série do ensino fundamental de escolas públicas (estaduais), privadas subsidiadas e privadas da zona urbana e rural do Chile em 1987, que concluíram o ensino médio em 1998, e realizaram o teste de aptidão acadêmica para ingresso na universidade no mesmo ano (N=260).	Escore Z do PC (primeiro ano do ensino fundamental em 1987 - média 6.5 anos)	Desfecho central: Performance escolar: teste de aptidão acadêmica (AAT) - verbal e de matemática, com pontuação máxima de 900 (em 1998 - 18 anos); Desfechos secundários (tratados como confundidos na regressão): Performance escolar: Testes de espanhol e matemática, em % de acertos; Inteligência/cognição: Teste de Matrizes Progressivas de Raven (1987 - média 6.5 anos).	Escolaridade da mãe, Teste de desempenho escolar em 1987, habilidade intelectual em 1987	• O aumento de 1 DP no PC foi associado a um aumento de 13.4 na pontuação do AAT (p=0.0118); • O modelo incluiu importantes mediadores, como habilidade cognitiva e teste de performance acadêmica, roubando parte do efeito total da exposição sobre o resultado no AAT; • As correlações lineares entre PC e os desfechos avaliados foram positivas, porém fracas, variando de 0.172 para habilidade cognitiva (p<0.0001) a 0.239 para o AAT (p<0.0001)
Ivanovic, 2014 Chile (23)	Transversal; crianças matriculadas na 5ª série do ensino fundamental e na 1ª série do ensino médio na Região Metropolitana do Chile em 2010, que realizaram os testes SIMCE em novembro de 2009. (N=1353)	Escore Z do PC para a idade < mediana 2010 5ESG: 9 -18.2 anos, média 10.8 anos 2010 1HSG: 12.7-17.6 anos; média 14.8 anos	Performance escolar: SIMCE 2009: provas de linguagens e matemática de abrangência nacional, dicotomizadas em <mediana e ≥mediana (2010 5ESG: 9.9-18.2 anos, média 10.8 anos 2010 1HSG: 12.7-17.6 anos; média 14.8 anos)	Sexo da criança/adolescente (somente no modelo para matemática)	• As análises foram estratificadas por ano escolar e teste (linguagem e matemática); • Apresentar um PC abaixo da mediana foi associado a um aumento em torno de 2 vezes na chance de obter um resultado também abaixo da mediana no teste SINCE (p< 0.0001), independente do ano e teste avaliado • Outro estudo publicado com a mesma amostra e análises bastante semelhantes;

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Ivanovic, 2019 Chile (24)	Transversal; Amostra representativa de crianças matriculadas na 5ª série do ensino fundamental (5ESG) e na 1ª série do ensino médio (1HSG) na Região Metropolitana do Chile em 2010, que realizaram os testes SIMCE no final de novembro de 2009. (N=1353)	Escore Z do PC para a idade; Grupo exposto (Diferença de médias): Escore Z do PC para idade ≥ 0 2010 5ESG: 9.9-18.2 anos, média 10.8 anos 2010 1HSG: 12.7-17.6 anos; média 14.8 anos	Performance escolar: SIMCE 2009: provas de linguagens e matemática de abrangência nacional; de pontuação até 400, expressos como média $\pm$ DP; ou categorizados em alto, médio e baixo, conforme idade e estabelecimento de ensino (2010; média de 10.8 e 14.8 anos para 5ESG e 1HSG)	Escolaridade da mãe/pai, sexo e inteligência do jovem (Teste de Matrizes Progressivas de Raven), nível de performance acadêmica do estabelecimento de ensino; as análises foram estratificadas conforme o ano escolar e o teste;	- O PC e os resultados no SIMCE 2009 apresentaram correlações positivas, de fraca a moderada e estatisticamente significativas em todos os grupos, variando de 0.159 (5ESG - linguagem) a 0.330 (1 HSG - matemática) - No 5ESG, as médias no SIMCE 2009 foram maiores no grupo com PC maior do que a mediana do que no grupo controle, em linguagens [beta 8.81 (IC 95%: 0.80;16.82] e matemática [beta 15.03 (IC95%:7.51;22.55)]; - Ajustou inadvertidamente para importantes mediadores na associação de interesse
Ivanovic, 2019 Chile (68)	Coorte; Amostra representativa de matriculadas na 1ª série do ensino médio na Região Metropolitana do Chile em 2010, que realizaram os testes SIMCE em 2009, formaram no 4HSG em 2013, e fizeram o PSU no mesmo ano (N=671).	Escore Z do PC para a idade; Grupo exposto (Diferença de médias): Z score do PC para idade < 0 (2010 1HSG: 12.7-17.6 anos; média 14.8 anos)	Performance escolar: Resultados do Teste de Seleção Universitária (PSU) em linguagem e matemática, (pontuação 150-850 por teste), categorizados em desempenho escolar baixo [$< p25$], médio [$p25- p75$] e alto [$> p75$] (2013; média 18.8 anos)	Escolaridade da mãe, sexo, nível de aproveitamento escolar dos estabelecimentos de ensino, habilidade intelectual (Matrizes progressivas de Raven)	- O Z-PC < 0 foi associado a uma redução na média do PSU em 17.6 e 22.2 pontos, em linguagens e matemática, respectivamente; - Os valores de PC foram maiores no grupo de desempenho escolar alto em comparação com os grupos médio e baixo em ambos os sexos; - A correlação linear entre PC e PSU foi positiva, de fraca a moderada e estatisticamente significativa em linguagens (r 0.234) e matemática (r 0.322); - Ajuste inadvertido para mediadores
Jaekel, 2019 Alemanha (81)	Coorte; Dados do Bavarian Longitudinal Study que incluiu crianças muito prematuras (< 32 semanas de idade gestacional) e/ou com muito baixo peso ao nascer ($< 1500g$), e um grupo de comparação de crianças saudáveis, nascidas a termo, ao sul da Baviera entre 1985 e 1986 (N=401).	PC em centímetros, pontual e crescimento entre dois pontos, ajustado para idade gestacional (ao nascer, aos 20 meses e aos 4 anos)	Inteligência/cognição: Escala de desenvolvimento mental de Griffiths - Quocientes de desenvolvimento [DQ] (20 meses). Bateria de avaliação Kaufman para crianças (6 e 8 anos); Escala de inteligência Wechsler para adultos [WAIS III] - QI total normalizado para idade (26 anos)	Renda / riqueza / nível socioeconômico (pontuação de educação e ocupação dos pais), Idade gestacional, peso ao nascer	- O PC ao nascer foi positivamente associado ao QI aos 6 (beta 0.51), 8 (beta 0.43) e 26 anos (beta 0.48); o crescimento do PC nos dois períodos avaliados também foi positivamente associado ao desfecho, mas com menor força de associação; - Os efeitos da gestação e do peso ao nascer na inteligência foram totalmente mediados pelo PC e pelo crescimento, enquanto o nível socioeconômico da família previu diretamente a inteligência; - Ao analisar em conjunto crianças com muito baixo peso/prematuridade extrema com o grupo controle, a amostra se torna não representativa de nenhum grupo.

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Jensen, 2015 Dinamarca (132)	Coorte; Caucasianos, filhos de mães adolescentes com fatores de risco para dar à luz a uma criança PIG [fumar na gravidez, PIG ou pré-eclampsia anterior] (N=123). Além disso, um grupo controle (N=21) foi selecionado a partir de um registro de nascimento de crianças nascidas no mesmo hospital e período que apresentavam peso ao nascer entre o percentil 25 e 75 e ausência de fatores de risco maternos (N=144)	PC em centímetros (ao nascer, 3 meses, 16-18 anos)	Inteligência/cognição: Escala de Inteligência de Wechsler para adultos (WAIS), que o incluiu os 6 subtestes da escala verbal e 5 de performance da escala original. As pontuações brutas foram convertidas em pontuações escalonadas e as somas das pontuações escalonadas foram convertidas em QI usando uma população de referência normal de 200 homens e mulheres com idade média de 23 anos (16-18 anos)	Sexo e idade (Modelo 1) + status socioeconômico dos pais, tabagismo na gestação, idade gestacional, peso ao nascer, velocidade de crescimento fetal e altura (Modelo 2)	- No modelo 1, as medidas do PC foram positivamente associadas ao QI total, porém, diferente do PC aos 3 meses [beta 3.01; (IC 95%:0.70;5.33)] e na adolescência [beta 1.30 (IC 95%:0.32;2.28)], o PC ao nascer não alcançou significância estatística [beta 2.16 (IC 95%:-0.25;3.62)]; - No modelo 2, que incluiu PC na adolescência, a associação perdeu significância estatística [beta 1.34 (IC 95%:-0.03;2.71) p=0.05
Kan, 2008 Australia (100)	Coorte; Bebês muito prematuros (23-27 semanas de idade gestacional) nascidos consecutivamente em 1991 e 1992 no estado de Victoria, Austrália, que sobreviveram até os 8 anos de idade. Um grupo controle de crianças com peso adequado ao nascer e a termo foi recrutado para permitir a padronização do WISC-III (N= 179).	Escore Z do PC; Catch-up growth foi definido como um valor positivo para mudança em 1 DP no crescimento pós- natal entre dois pontos no tempo (Ao nascer, aos 2 e 8 anos)	Inteligência/cognição: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças - (WISC-III), com escore padrão com média de 100 e DP 15. Performance escolar: Wide Range Achievement Test, 3ª edição (WRAT3), que inclui três subescalas que avaliam a leitura, ortografia e aritmética e produz uma pontuação padrão com média de 100 e DP de 15 (aos 8 anos)	Escolaridade da mãe, Hemorragia Intra-Ventricular Grau 3 ou 4; Leucomalácia Periventricular cística; cirurgia ou uso de corticosteróides pós- natais; classe social e idioma diferente do inglês falado em casa	- O crescimento do PC entre o nascimento e os 2 anos, e a medida pontual do PC aos 2 e 8 anos, foram positivamente associados ao QI e às subescalas de leitura e ortografia do WRAT3; - O PC ao nascer e o crescimento entre 2-8 anos, por sua vez, não foram associados a nenhum dos desfechos; - Nenhuma das medidas pontuais ou de crescimento do PC foi associada à subescala de aritmética do WRAT3; - Da coorte original, somente 56% sobreviveu até os 8 anos, elevando o risco de viés de sobrevivência; o grupo não sobrevivente não foi descrito, dificultando a estimativa da magnitude e direção do viés; - Ponto de corte usual para prematuridade extrema é de 32 semanas, intervalo utilizado para a seleção da amostra reduz a capacidade de generalização

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Kim, 2020 Coreia do Sul (133)	Coorte; Crianças com peso ao nascer menor que 1500g admitidas na UTI neonatal do Hospital da Universidade de Seul Hanyang 2010-2012. (N=88)	PC em centímetros (ao nascer, aos 6, 12 e 18 meses, 3 e 5 anos - idade corrigida)	Inteligência/cognição: Escala de inteligência Wechsler Pré-escolar e primária; subescalas de compreensão de vocabulário, visual- espacial, e memória de trabalho; QI < 85 e ≥85 (3-5 anos)	Não realizado ajuste	Não houve diferença entre as médias de PC nos grupos de QI < 85 e ≥ 85 (Mann-Whitney U test)
Kirkegaard, 2020 Dinamarca (134)	Coorte; Dados do Estudo de Estilo de Vida Durante a Gravidez, aninhado na Coorte de Nascimentos da Dinamarca; as mulheres foram recrutadas entre 1996 e 2002 em sua primeira visita pré-natal (N=1719)	Escore Z do PC (ao nascer, 5 e 12 meses, e 5 anos)	Escala de Inteligência Wechsle pré-escolar e Primária Revisada - WPPSI-R (5 anos)	Sexo, idade gestacional, status socio-ocupacional, ordem de nascimento, idade materna, IMC pré-gestacional, tabagismo, exercício e dieta na gestação, idade de início da creche, duração amamentação, idade de introdução de alimentos sólidos, IMC do pai, e QI materno (Modelo A) + peso e altura para idade em cada avaliação (Modelo B).	- Todos os pacientes foram incluídos nas análises e contribuíram com as informações disponíveis; utilizada estimação por máxima verossimilhança para dados faltantes; - Exceto pelo PC aos 5 anos, as demais medidas foram coletadas de rotina, aumentando a probabilidade de erro não diferencial - Na análise de trajetória, o PC ao nascer, aos 12 meses e aos 5 anos foram positivamente associados ao desfecho, com beta variando de 0.52 ao nascer a 2.36 aos 5 anos; - Quando ajustado para peso e altura (Modelo B), somente o PC aos 5 anos manteve associação estatisticamente significativa [beta 2.09(IC 95%:0.78;3.41)]
Kitchen, 1992 Australia (135)	Transversal; Crianças brancas, nascidas no Royal Women's Hospital, Melbourne; Grupo 1: peso ao nascer entre 500 e 999 g nascidas entre 1977- 82; Grupo 2: peso ao nascer entre 1000 e 1499 g nascidas entre 1980-82; Grupo 3: peso ao nascer > 2.500 g nascidas no mesmo período das crianças do grupo 2 (N=151).	PC padronizado para idade e sexo (8 anos)	Inteligência/cognição: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças Revisada - WISC-R (8 anos)	Classe social, Escolaridade da mãe, Sexo da criança, Grupo de peso ao nascer, status de imigração, fee-paying status	- As regressões foram realizadas juntando os 3 grupos, o que forma uma amostra final não representativa de nenhum grupo e de difícil interpretação; - Dados para PC aos 2 anos também disponíveis, mas opta por utilizar mensuração aos 8 anos e justifica escolha pelo alta correlação entre as medidas - A correlação entre PC e o desfecho foi positiva, porém fraca (0.24 p=0.003); - O aumento de 1 DP no PC foi associado a um aumento de 64.5 pontos na escala de inteligência, porém com amplo intervalo de confiança (IC95%:5.3;123.7);

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Klein, 1972 Guatemala (136)	Transversal; Crianças entre 3 e 6 anos que falavam espanhol e viviam em quatro aldeias rurais isoladas no leste da Guatemala, como parte de um estudo longitudinal contínuo das relações entre nutrição, crescimento físico, desempenho psicológico e experiência social (N=342).	PC (3-6 anos)	Inteligência/cognição: Facilidade de linguagem: nomear e reconhecer figuras, declarar relações entre conceitos verbais; Memória de curto prazo para números, com sequências cada vez mais longas lidos em uma taxa de um por segundo; Análise perceptiva: analisar conjuntos visuais complexos, localizar figuras ocultas, detectar padrão. Os resultados das 3 variáveis foram padronizados para idade e sexo (3-6 anos).	Altura da criança; estratificado por sexo	- Os resultados foram estratificados por sexo e teste; - A correlação entre PC e os desfechos foi positiva e de fraca a moderada, sendo discretamente maior nas meninas (de 0.29 a 0.33) do que nos meninos (de 0.18 a 0.31); os valores de p não foram apresentados; - Foi realizada ainda regressão linear, com coeficientes variando de 0.18 a 0.27 nos meninos, e 0.19 a 0.28 nas meninas; entretanto, não foram apresentados os IC95% ou valores de p
Koller, 1997 Estados Unidos (62)	Coorte; Recém- nascidos com muito baixo peso ao nascer, nascidos entre 1975 e 1989 e recrutados nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal de três hospitais do Bronx que faziam parte do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina Albert Einstein. Os critérios de inclusão no presente estudo foram peso ao nascer ≤ 1500 g e dados cognitivos em quatro momentos (N=203).	Percentil do PC ≤ 10 (1 ano de idade corrigida)	Inteligência/cognição: Escalas Bayley de desenvolvimento do bebê e da criança pequena - Escala Cognitiva (12-24 meses); Escala de Inteligência Stanford-Binet (3-4 anos); Escala Wechsler de Inteligência para crianças (5-6 anos).	Não realizado ajuste	- Usando as pontuações dos testes cognitivos, uma análise de agrupamento hierárquico (método de Ward) foi realizada para identificar subconjuntos relativamente homogêneos de crianças com padrões de desenvolvimento semelhantes, sendo selecionados cinco agrupamentos como a melhor representação dos dados; - O percentual de PC < percentil 10 por cluster de inteligência/cognição foi comparado por meio do teste de chi-quadrado: Cluster A (média-estável): 18%; Cluster B (média– declinou para média baixa): 21%; Cluster C (média – caiu para abaixo da média): 32%; Cluster D (muito baixo – aumentado para médio baixo): 27%; Cluster E (muito baixo-estável): 68% p < 0.005

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Koshy, 2021 Índia (17)	Coorte; Dados do estudo “Etiologia, Fatores de Risco e Interações de Infecções Entéricas e Desnutrição e as Consequências para a Saúde e Desenvolvimento Infantil”; incluiu gestantes em uma favela urbana em Vellore, entre 2010 e 2012 (N=251)	Escore Z do PC para idade categorizados em: ≥ -2 [grupo controle], entre -2 e -3 e < -3 DP (2 anos)	Inteligência/cognição: Escala Bayley de desenvolvimento do bebê e da criança pequena- BSID-III (2 anos); Escala de Inteligência de Wechsler para crianças- WPPSI-III (5 anos)	Renda / riqueza / nível socioeconômico (WAMI scores), QI da mãe, comprimento da criança, Sexo da criança, Ferro corporal médio e chumbo corporal médio	- Excelente descrição da metodologia, controle para importantes confundidores, elevada taxa de seguimento (90 e 85% aos 2 e 5 anos, respectivamente); - O PC mais do que 3 DP abaixo da média foi associado a menores escores no BSID-III [beta -2.21 (IC 95%: -3.87; -0.56)] e no WPPSI-III, subescalas verbal [beta 7.35 (IC 95%: -11.78; -2.92)], performance [beta -7.07 (IC 95%: -11.77; -2.36)] e velocidade de processamento [beta -7.47 (-16.39; -1.46)] - O PC entre -2 e -3 não foi associado a nenhum dos desfechos avaliados
Kroupina, 2015 Estados Unidos (75)	Coorte; Crianças adotadas nos EUA, oriundas da Europa Oriental (média 18.9 meses), recrutados na avaliação inicial, dentro de 1 mês da chegada; crianças com alto risco para transtorno do espectro alcoólico fetal foram excluídas (N=46)	PC padronizado (SD) para idade e sexo (dentro de um mês após a adoção, 6 e 30 meses após)	Inteligência/cognição: Escala de Inteligência de Stanford-Binet - quinta edição. Todas as pontuações foram normalizadas, com média 100 e SD 15 (30 meses após adoção)	Idade da criança na chegada, proteína ligadora de IGF tipo 3 (IGFBP-3), escala de Mullen de aprendizagem precoce aos 6 meses da adoção	- O PC na chegada e a mudança do PC em 6 meses foi correlacionado ao QI verbal (coeficientes de correlação de spearman de 0.34 e 0.33 respectivamente, com $p=0.01$); A correlação com QI não verbal foi positiva, mas não atingiu significância estatística, assim como a mudança do PC em 30 meses e os desfechos avaliados; - O aumento de 1 DP no PC em 6 meses foi associado a um aumento de 0.280 no QI verbal ($p=0.031$)
Kuban, 2009 Estados Unidos (137)	Transversal; Durante os anos de 2002-2004, as mulheres que tiveram parto < 28 semanas de gestação em 14 instituições em 11 cidades dos Estados Unidos foram recrutadas (Estudo ELGAN). Na presente análise, foram incluídas as crianças que sobreviveram até 24 meses de idade corrigida (N=958)	Escore Z do PC < 2 DP (24 meses de idade corrigida)	Inteligência/cognição: Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley, segunda edição - Índice de Desenvolvimento Mental [MDI]; as crianças que não conseguiram concluir os testes foram avaliadas pela Escala de Comportamento Adaptativo Vineland MDI < 70 (24 meses de idade corrigida)	Ventriculomegalia tardia; Lesões hipocólicas na ultrassonografia	Escore Z do PC < 2 DP aos 24 meses foi associada a um aumento na chance de apresentar MDI < 70 no mesmo período (RO 2.7 IC 95%: 2.0; 3.7)

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Larroque, 2001 França (95)	Coorte; Crianças nascidas entre 1971-78, a termo (> 37 semanas de gestação), porém pequenos para idade gestacional (peso ou comprimento ao nascer $<$ percentil 3) , na região da cidade de Haguenau, França. (N=236).	Escore Z do PC ajustado para idade e sexo, dicotomizado em < -2 e ≥ -2 [grupo referência] (ao nascer)	Performance escolar: ingresso tardio na escola secundária (≥ 12 anos); não obtenção do bacharelado, exame final do ensino médio, que considerou participantes ≥ 19 anos; diploma não é obtido se reprovação ou curso profissionalizante de curta duração (16–24 anos).	Renda / riqueza / nível socioeconômico, Idade da mãe, Escolaridade da mãe, Sexo do adolescente, Número de filhos da família	- Baixa taxa de acompanhamento (50,7% dos sobreviventes); não respondentes apresentaram menor nível educacional e status socioeconômico do que os respondentes, porém os grupos não diferiram quando ao PC ao nascer; - Na análise bruta, PC < -2 DP aumentou em 2.2 (p=0.04) e 2.3 (p=0.05) a chance de apresentar ingresso tardio na escola secundária e não obtenção de bacharelado, respectivamente; - Na análise ajustada, entretanto, as associações perderam significância estatística [RO ajustada - ingresso tardio: 1.8 (IC95%:0.7;4.4); não obtenção de bacharelado: 1.9 (IC95%:0.7;5.1)]
Lee, 2019 Estados Unidos (138)	Transversal; Dados do Minnesota Center for Twin and Family Research, incluindo pares de gêmeos monozigóticos e dizigóticos do mesmo sexo nascidos em Minnesota entre 1972-84, identificados por meio de registros de nascimento do estado(N= 2698).	PC padronizado para sexo e idade (11 ou 17 anos)	Inteligência/cognição: Escala Wechsler de Inteligência para adultos ou para crianças; dois subtestes da escala Verbal (Informação, Vocabulário) e dois de Performance (Design de Blocos, Arranjo de Figuras), padronizada com média zero e variância unitária (11 ou 17 anos)	Não realizado ajuste, e sim análise com efeitos fixos dentro da família, com associações estratificadas para idade e par de gêmeos (monozigóticos e dizigóticos)	- No total da amostra, o aumento de 1 DP no PC foi associado a um aumento em 0.172 DP na escala de inteligência; Com altura e peso como covariáveis, o coeficiente reduziu mas manteve significância (beta: 0,148, $p < 0.0001$) - Em dizigóticos, a associação foi positiva aos 11 (beta: 0.219 $p=0.00005$) e aos 17 anos (beta 0.209 $p=0.05$) - Em monozigóticos, o PC foi associado à inteligência aos 11 (N=642), mas não aos 17 anos (N=223), com menor força de associação em relação aos dizigóticos da mesma faixa etária (beta 0.150 $p=0.002$)
Lei, 2015 Estados Unidos (63)	Coorte; Dados do Collaborative Perinatal Project, que recrutou gestantes em 12 centros dos EUA entre 1959-76; foram excluídos nascimentos múltiplos, idade gestacional < 37 e ≥ 42 semanas e a amostra foi restrita para brancos e negros não hispânicos. (N=30327)	PC $<$ percentil 10, ajustado para sexo, raça e idade gestacional (ao nascer)	Inteligência/cognição: Escala de inteligência de Wechsler para crianças em idade pré-escolar e escolar; componentes de informação, compreensão, vocabulário, extensão de dígitos, arranjo de imagens, design de blocos e codificação) QI < 70 (7 anos)	Renda / riqueza / nível socioeconômico, Idade e escolaridade da mãe, Paridade, Tabagismo na gravidez, Idade gestacional e sexo da criança, amamentação, raça, estado civil, distúrbios hipertensivos durante a gravidez, hospital de parto, índice de apgar aos 5 minutos	- PC ao nascer $<$ percentil 10 foi associado a um aumento em cerca de 2 vezes na chance de apresentar QI < 70 aos 7 anos [RO 1.9(IC 95%:1.6;2.4)]; - A inclusão de possíveis confundidores não foi realizada com base em modelo conceitual, de modo que ajustou para variáveis como amamentação, capaz de roubar parte do efeito total da exposição

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Leppanen, 2014 Finlandia (139)	Coorte; RN com peso < 1501 g (entre 2001 e 2006) ou com idade gestacional < 32 semanas (entre 2004 e 2006), atendidos no Hospital Universitário de Turku, residentes na área de abrangência. (N=181)	Escore Z do PC para a idade (ao nascer, 36 e 40 semanas, 1, 2 e 4 meses, 1, 2 e 5 anos, sendo a idade até os 2 anos corrigida para a idade gestacional)	Inteligência/cognição: Escala de Inteligência de Wechsler (subtestes de informação, sentenças, aritmética, desenho de blocos, geométrico e preenchimento de figuras), padronizada com média 100 e DP 15. (5 anos)	Escolaridade da mãe, Idade gestacional da criança/adolescente, Sexo da criança/adolescente	A correlação de Spearman variou entre 0.11 e 0.18, sendo o $p < 0.05$ em 4 das 7 medidas; O aumento do PC foi associado ao desfecho nos 3 períodos avaliados, sendo as maiores medidas de efeito observadas para o crescimento entre 40 semanas e 1 ano e entre 40 semanas e 2 anos, onde o aumento de 1 DP no PC foi associado a um aumento de 3.6 (IC 95%: 0.95;6.15) e 3.1 (IC 95%:0.45;5.70) DP no QI, respectivamente
Lewis, 1989 Estados Unidos (70)	Transversal; Crianças acompanhados em uma clínica neurológica, com PC > percentil 98, ausência de patologia do SNC, doença metabólica ou alterações à TC de crânio, que moravam com ambos os pais um irmão > 3 anos; Controle: irmãos com PC normal para idade e sexo (N=18)	PC para idade e sexo > percentil 98 (3-12 anos)	Teste de Inteligência Slosson; Duas medidas de compreensão de linguagem foram incluídas: Teste de vocabulário por imagens Peabody, que avalia a compreensão de vocabulário; e o Teste Token para crianças, que mede a compreensão sintática (3-12 anos).	Não foi realizado ajuste, e sim análise bivariada comparando os grupos de irmãos	- Investiga particularmente o extremo superior do perímetro cefálico, sendo que a maior parte da literatura investiga o extremo inferior ou todo o contínuo; - Amostra muito pequena e ausência de critérios claros de seleção, como período de inclusão; - Faixa etária das crianças ampla e possivelmente pouco comparável - Nenhuma diferença no QI entre os grupos foi observada (dados não apresentados).
Li, 2004 Guatemala (106)	Coorte; Mulheres nascidas entre 1969-75, participantes de um estudo do Instituto de Nutrição da América Central e Panamá (INCAP) entre 1969-1977, residentes em quatro aldeias latinas do leste da Guatemala entre 1996-99 e com pelo menos um filho < 3 anos de idade que participou de um segundo estudo do INCAP (N=133)	Escore Z do PC para idade; crescimento no período por meio do cálculo do resíduo [PC observado em 2 anos – PC previsto em 2 anos, com base no tamanho ao nascer] (ao nascer, aos 2 anos)	Performance escolar: medida resumida da “Escolaridade Atingida”, com base em testes de conhecimento geral, cálculo, leitura e dois testes de desempenho educacional aplicados aos participantes, posteriormente categorizada em quintis, com base em valores de limite específicos da coorte (entre 20-29 anos)	Renda / riqueza / nível socioeconômico (pontuação composta durante a primeira infância construída com base nas características da casa e posses, educação da mãe e status ocupacional do pai), Altura da mãe, idade gestacional da criança, idade no seguimento, nota máxima alcançada	- O PC aos 2 anos e o crescimento entre o nascimento e os 2 anos, mas não o PC ao nascer, foram positivamente associados à performance escolar em mulheres, com coeficientes de 1.4 (IC95%:1.02; 2.0) e 1.5 (IC95%:1.05; 2.2), respectivamente; - Ajuste para nota máxima alcançada, mediador do efeito do PC no desfecho;

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Lidzba, 2016 Alemanha (82)	Coorte; crianças com idade gestacional <32 semanas ou peso ao nascer <1500 g , nascidas entre 1995-97, atendidas em uma UTI do Hospital Infantil Universitário, Tübingen, Alemanha. Crianças com paralisia cerebral foram excluídas (N=83)	PC em desvios-padrão; Catch-up de crescimento do PC [diferença entre medidas padronizadas em dois pontos no tempo] (ao nascer, na alta hospitalar e em idade escolar - entre 6.7 e 10 anos)	Inteligência/cognição: Bateria de avaliação Kaufmann para crianças, calculada a partir da escala de processamento simultâneo [habilidades visuoespaciais e lógicas] e sequencial [memória auditiva e visual de curto prazo e atenção](entre 6.7 e 10 anos)	Escolaridade da mãe, "imaturidade" (idade gestacional, dias de ventilação, corticosteróides, broncodisplasia pulmonar), hemorragia intracraniana, seps	- Os dados apresentados referem-se à mudança do coeficiente de determinação (R²), em %, com acréscimo da variável no modelo de regressão linear; - A inclusão do PC ao nascer não alterou o R² (p=0.982), enquanto a mudança do R² do modelo com a inclusão das variáveis Catch-up do PC do nascimento a alta e Catch-up do PC da alta a idade escolar foi de 5% (p= 0.030) e 13,4% (p < 0.001), respectivamente
Lira, 2010 Brasil (140)	Coorte; Recém- nascidos a termo de famílias com renda <4 salários-mínimos nascidos em 6 hospitais de Pernambuco, entre 1993- 94. Cada vez que um bebê com baixo peso ao nascer (1500 a 2499g) era recrutado, o próximo bebê com peso adequado ao nascer (3000 a 3499g) do mesmo sexo também era recrutado (N=164).	Escore Z do PC Ganho do PC entre pontos de tempo sucessivos, condicionados pelas medidas anteriores (Ao nascer, aos 2, 4, 6, 12, 24 meses, e 8 anos)	Inteligência/cognição: Escala de inteligência de Wechsler para crianças III [WISC III] - QI total (8 anos)	Renda / riqueza / nível socioeconômico, Idade da mãe, Escolaridade da mãe, environmental index, home stimulation index, aglomeração, coabitação, tipo de escola da criança e anos de escolaridade, estratificadas conforme o peso ao nascer	- No grupo de baixo peso, o ganho condicional de PC entre o nascimento-2 meses e entre os 2-6 meses foram associados ao QI total, mantendo significância após ajuste [beta 3.31 (IC 95%:0.82;5.80) e 4.82 (IC 95%:2.37; 7.26), respectivamente]; - No grupo de peso adequado ao nascer, houve associação positiva entre o crescimento do PC nos mesmos períodos acima, porém com perda da significância estatística após o ajuste - Inclui importantes confundidores, como renda, escolaridade da mãe e estímulo do ambiente; - Não apresenta, porém, um modelo conceitual para guiar as regressões, levando ao ajuste para mediador (escolaridade aos 8 anos)
Lorenz, 2009 Estados Unidos (64)	Coorte; Dados da coorte de nascimento do Estudo de Hemorragia Cerebral Neonatal, que incluiu bebês com peso ao nascer < 2000 g , transferidos para UTIs de três hospitais de Nova Jersey entre 1984- 87 (N=422).	PC, dicotomizado em percentil < 10 vs percentil ≥ 10 para idade (ao nascer, aos 2 anos)	Inteligência/cognição: Escala de Inteligência de Wechsler Abreviada (WASI), composta por 4 subtestes (2 verbais e 2 não verbais), que produzem uma pontuação de média 100 e DP 15 (16 anos)	peso, idade, PIG, risco social (mãe <19 anos, estado civil, condição de minoria e recebimento de assistência), hemorragia ventricular, lesão parenquimatosa, descolamento de placenta, Apgar, doença da tireoide, pressão arterial, bilirrubina, ventilação prolongada, reinternação não eletiva	- Na análise bivariada, a média da escala de inteligência foi 4.2 e 7.9 pontos menor nos grupos com PC ao nascer e aos 2 anos < percentil 10 do que nos grupos completos, respectivamente (p≤0.001); - Na análise ajustada, os coeficientes reduziram para -2.12 e – 4.11 ao nascer e aos 2 anos, respectivamente, mas somente a associação entre o PC aos 2 anos e o desfecho manteve significância estatística (IC95%:-7.35; -0.87)

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Lundgren, 2001 Suécia (141)	Coorte; Homens nascidos nas Suécia, entre 1973-78 (The Swedish Birth Register), que sobreviveram até os 18 anos de idade e se alistaram para o serviço militar entre 1991-97 (N=248051)	Escore Z do PC para idade gestacional: pequeno [<-2 DP], adequado [-2 a 2 DP] - grupo de referência; grande [>2 DP] (ao nascer)	Inteligência/cognição: Performance intelectual geral, com 4 dimensões: lógica/indutiva, verbal, espacial e teórica/ técnica. O questionário de teste contém 160 itens e os resultados são padronizados (média = 5; DP = 2). Desempenho subnormal: pontuação de 3 ou menos [≤ -1 DP] (no alistamento militar, 18-25 anos)	Idade gestacional, Comprimento ao nascer para idade gestacional; Peso ao nascer para a idade gestacional; altura no alistamento militar	- Em relação ao grupo controle, o grupo com PC pequeno para idade gestacional apresentou um aumento em 45% na chance de apresentar desempenho cognitivo subnormal na análise bruta, mantendo significância estatística após ajuste, embora com redução da força de associação [RO 1.28 (IC 95%:1.21;1.36)]; - O grupo com PC grande para idade gestacional, por sua vez, apresentou redução em 17% na chance de apresentar o desfecho [RO ajustada 0.83(IC 95%:0.77;0.89)] - Uso de dados de rotina para exposição e desfecho, com aumento da probabilidade de erro não diferencial
Lundgren, 2003 Suécia (142)	Coorte; Homens nascidos nas Suécia, entre 1973-76 (The Swedish Birth Register), que sobreviveram até os 18 anos de idade. Do total, 86.8% se alistaram para o serviço militar até 1994. (N=193723)	Escore Z do PC para idade gestacional: pequeno [<-2 DP], adequado [-2 a 2 DP]; grande [>2 DP] (ao nascer)	Inteligência/cognição: Performance intelectual geral, com 4 dimensões: lógica/indutiva, verbal, espacial e teórica/ técnica; resultados padronizados (média = 5; DP = 2). Desempenho subnormal: pontuação de 3 ou menos [≤ -1 SD] (no alistamento militar, 18 anos)	Peso ao nascer, comprimento ao nascer, Idade gestacional, IMC no alistamento militar	- Análises semelhantes ao estudo acima, mas estratificada por dimensão do teste e idade gestacional; - Para o total da amostra, as associações foram consistentes em todas as dimensões avaliadas, com aumento da chance de apresentar desempenho cognitivo subnormal nos indivíduos com PC pequeno, e redução no grupo com PC grande para idade gestacional; - Resultados semelhantes foram encontrados nos indivíduos pequenos para idade gestacional, sendo a diferença estatisticamente significativa em 3 das 4 dimensões (lógica, teórica e verbal)
Lundgren, 2011 Suécia (143)	Coorte; Homens nascidos na Suécia, entre 1973-78, com baixo peso ou baixo comprimento ao nascer ; Dados Registro Médico Sueco de Nascimento vinculado ao Registro de Recrutamento Sueco (N= 242244).	Escore Z do PC, categorizado em <-2 , entre -2 e 2 [grupo referência], e >2 DP (ao nascer)	Inteligência/cognição: Performance intelectual geral, com 4 dimensões: lógica/indutiva, verbal, espacial e teórica/ técnica; pontuação de 1 a 9; Desempenho subnormal: pontuação de 3 ou menos (no alistamento militar, 18 anos)	Idade gestacional, peso ao nascer, comprimento ao nascer, índice de Apgar, altura e IMC no alistamento	- PC pequeno para idade gestacional ao nascer foi associado a um aumento na chance de desempenho cognitivo subnormal no início da vida adulta [RO bruta: 1.45 (IC95%:1.37;1.52); ajustado: 1.27 (IC95%:1.19;1.35)]; - PC grande para idade gestacional, por sua vez, foi associado a uma redução da chance de apresentar o desfecho, praticamente sem alteração da medida de efeito após ajuste [RO ajustada 0.82 (IC95%:0.75;0.89)]

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Malacova, 2009 Australia (107)	Coorte; Crianças não aborígenes que nasceram entre 1990-97 e posteriormente frequentaram escolas governamentais da Austrália Ocidental entre 2000-05, que tinham histórico escolar para a terceira série(N=55533).	Porcentagem do PC ideal para idade, sexo, altura materna e paridade, com base em neonatos da Austrália Ocidental sem patologias associadas à restrição do crescimento intrauterino (ao nascer)	Performance escolar: capacidade de ler e escrever, medidas em dois resultados de testes de alfabetização. A prova de leitura consistia em questões de resposta curta e aberta, enquanto a de redação, na escrita de um conto, fábula ou anedota (terceira série - média 8.2 anos).	Idade da mãe, idade gestacional, idade e sexo da criança, % de peso e comprimento ideal ao nascer, Apgar, ordem de nascimento, estado civil da mãe, Índice de Desvantagem Socioeconômica Relativa e Índice de Educação e Ocupação (por área), Status socioeconômico da escola, ano letivo, idade da criança, background linguístico, etnia da mãe, escola	• Conduzido modelo multinível em 2 níveis, levando em consideração características das escolas; • Incluiu importantes confundidores no modelo (embora NSE e educação não tenham sido avaliadas ao nível de indivíduo, e sim da área de residência do nascimento) • O aumento do % em relação ao PC ideal foi associado ao melhor desempenho em leitura [beta 0.46 (IC95%:0.27;0.64)] e escrita [beta 0.37(IC95%:0.14;0.60)]
McCall, 1983 Estados Unidos (76)	Coorte; Indivíduos nascidos entre 1930-38, criados em cidades pequenas e médias do sudoeste de Ohio, participantes do Fels Longitudinal Study, com conjuntos relativamente completos de avaliação do QI entre 2,5 e 17 anos de idade (N=80)	PC (aos 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, e 17 anos)	Inteligência/cognição: taxa de crescimento de idade mental anual dos 3 aos 17 anos, calculado por meio do QI - escala de Stanford-Binet (aos 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, e 17 anos)	Não realizado ajuste	• Realizada análise discriminante múltipla: • Não foi encontrada associação significativa entre padrões de taxa de crescimento do perímetro cefálico e taxa de crescimento na idade mental entre 2,5 e 17 anos (p=0.14)
Miller, 2009 Estados Unidos (144)	Coorte; crianças entre 8 e 10 anos, adotadas da Europa Oriental há mais de cinco anos, recrutadas por meio do banco de dados da International Adoption Clinic e na comunidade, por correspondências e anúncios em boletins de adoção locais (N=50).	Escore Z do PC para idade (na chegada - 21 ± 12 meses; na avaliação “atual” - 9.25 anos ± 9 meses)	Inteligência/cognição: Escala Wechsler Abreviada de Inteligência (WASI) - QI verbal, performance e total (avaliação “atual” - 9.25 anos ± 9 meses)	Não realizado ajuste	• Não houve correlação entre o PC na chegada e a escala de cognição (p>0.05); • O PC na segunda avaliação, por sua vez, apresentou correlação positiva, de fraca a moderada, com o QI verbal (0.41, p=0.002), o QI performance (0.29, p=0.03) e o QI total (0.40, p=0.003)

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Muhoozi, 2016 Uganda (145)	Transversal; Domicílios com um bebê de 6 a 8 meses, nos distritos de Kabale e Kisoroentre, entre outubro de 2013- 14 (amostragem por múltiplos estágios). (N=512).	Escore Z do PC, contínuo e dicotomizado em <-2 vs ≥ 2 DP (6-8 meses)	Inteligência/cognição: Escalas Bayley de desenvolvimento do bebê e da criança pequena, terceira edição [BSID III] - Escala Cognitiva, padronizado com média 100 e DP 15. Escore < 2 DP indica atraso no desenvolvimento (6-8 meses)	Não realizado ajuste	- Não foi observada correlação linear entre o escore Z do PC e a escala cognitiva de Bayley (p>0.05) - O PC (dicotomizado) não foi incluído no modelo final de regressão; - Métodos bem descritos, não houve perdas e recusas, apresentaram cálculo de tamanho de amostra, porém, para a prevalência de 35% de déficit de altura para idade - a prevalência de déficit de PC para idade foi de 2.7%
Nash, 2011 Canadá (146)	Coorte; Crianças prematuros com peso ao nascer ≤ 1500 g , nascidos entre 2004-06, atendidos no Sunnybrook Health Sciences Centre, em Toronto; Bebês com peso ao nascer < percentil 10 para idade gestacional foram excluídos (N=289).	Escore Z do PC; crescimento do PC sustentado [mudança ≤1DP], desacelerado [declínio de >1 DP] ou acelerado [aumento de >1 DP] (ao nascer, 6 semanas, 4, 8, 12 e 18-24 meses de idade corrigida).	Inteligência/cognição: Escalas Bayley de desenvolvimento do bebê e da criança pequena, terceira edição [BSID III] - Escala Cognitiva, padronizado com média 100 e DP 15 (18-24 meses de idade corrigida).	Idade gestacional, sexo, status de nascimento; hemorragia peri e/ou intraventricular grave; doença pulmonar crônica; persistência do canal arterial.	- Teve como objetivo determinar se o padrão de crescimento avaliado usando as curvas da OMS ou da CDC são associados ao neurodesenvolvimento; - Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o crescimento desacelerado, sustentado e acelerado e o desfecho para nenhuma das curvas avaliadas (análise de covariância – ANCOVA)
Nelson, 1970 Estados Unidos (77)	Coorte; Dados do Collaborative Study on Cerebral Palsy, Mental Retardation, and Other Neurological and Sensory Disorders of Infancy and Childhood, que incluiu crianças nascidas entre 1959 e 1964, que realizaram exames neurológicos entre 50 e 54 semanas e exames psicológicos aos quatro anos. (N=9379).	PC em centímetros (ao um ano de idade)	Inteligência/cognição: Escala de inteligência Stanford-Binet - QI (aos 4 anos)	Não realizado ajuste, mas estratifica para escolaridade da mãe, sexo, raça	- Não realizou teste estatístico, porém apresentou tabelas com médias/frequências do QI e PC estratificadas por alguns confundidores; não considera, entretanto, nível socioeconômico; - Foi observada associação substancial entre o QI e a variável 'anos de escolaridade da mãe'; - Para os brancos, o QI médio foi de 104, enquanto para os negros, de 91; - Em quase todas as comparações, as pontuações medianas para as mulheres excederam as dos homens em cerca de três pontos; - A relação entre o PC e o QI foi direta, com ligeira queda nas pontuações médias daqueles com cabeças excessivamente grandes

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Neubauer, 2016 Austria (147)	Coorte; Crianças nascidas com < 32 semanas de gestação no Medical University of Innsbruck, a única UTI neonatal na região de Tirol, Áustria, entre 2003-09, que residiam na região no seguimento aos 5 anos (N= 273)	Escore Z do PC (ao nascer, na alta hospitalar, aos 3, 12, 24 meses e 5 anos).	Inteligência/cognição: Escala de inteligência de Wechsler para idade pré-escolar e primária III; em 13 crianças, foi utilizado o Teste Não-Verbal de Inteligência de Snijders-Oomen; Atraso cognitivo foi definido como uma pontuação >1 DP abaixo da média (5 anos).	Não realizado ajuste	• Não foram observadas diferenças entre as médias do PC ao nascer e na alta hospitar entre os grupos de QI normal e atraso cognitivo; • A média de PC aos 3, 12, 24 meses e 5 anos, entretanto, foi significativamente maior no grupo com QI normal em relação ao grupo com atraso cognitivo • Foi observado ainda que as médias do PC ao nascer foram próximas a 0 DP em ambos os grupos, e a partir daí, reduzem progressivamente em ambos os grupos, embora em maior magnitude no grupo com atraso cognitivo [Z-PC 5 anos: QI normal -0.65; Atraso cognitivo:-2.06 p=0.002]
Nicolaou, 2020 Bangladesh, Índia, Nepal, Peru, África do Sul e Tanzânia (148)	Coorte; Dados do estudo “The Etiology, Risk Factors, and Interactions of Enteric Infections and Malnutrition and the Consequences for Child Health “(MAL-ED), que incluiu crianças de 8 países de baixa e média renda: Bangladesh (Dhaka, urbano), Brazil (Fortaleza, urbano), Índia (Vellore, urbano), Nepal (Bhaktapur, urbano), Peru (Loreto, rural), Pakistan (Naushahro Feroze, rural), South Africa (Venda, rural), e Tanzânia (Haydom, rural). Foram excluídas crianças com peso ao nascer <1500 g. (N=1210)	Escore Z do PC para idade e inclinação do PC - como medida de crescimento (mensalmente, do recrutamento - média 7 dias, amplitude 0-17 dias - aos 24 meses)	Inteligência/cognição: Escala Bayley de desenvolvimento do bebê e da criança pequena, terceira edição (Aos 6, 15 e 24 meses)	Renda / riqueza / nível socioeconômico, altura da mãe, local, escore Z de peso para idade, ingestão energética total, proporção cumulativa de dias em que a criança foi amamentada, níveis de micronutrientes (ferritina e retinol ajustados à inflamação), concentração de hemoglobina ajustada à altitude, insegurança alimentar, episódios diarreicos, prevalência de febre, infecção respiratória aguda, uso de antibióticos, carga de patógenos fecais, alfa-1- glicoproteína, mieloperoxidase, neopterina e alfa-1 antitripsina e escore Z de lactulose:manitol.	• Dados do PC coletados no Paquistão e no Brasil, e da escala de Bayley coletado na Tanzânia, foram considerados com qualidade insuficiente e, portanto, excluídos da análise • Adicionalmente, investiga o PC como um mediador na associação entre outras exposições e o desenvolvimento; • Não foram encontradas associações entre os escores cognitivos e qualquer uma das três medidas de PC avaliadas (regressão linear); • O controle para fatores de confusão não é realizado com cautela e segue na prática um modelo caixa preta, a exemplo, ajuste da análise do PC ao nascer por episódios de diarreia

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Ochiai, 2008 Japão (44)	Coorte; Crianças com peso ao nascer < percentil 10 para idade gestacional , nascidas entre 1995-98, admitidos na UTIs neonatal de três hospitais afiliados ao Hospital Universitário Kyushu (N=56).	Percentil do PC - PIG assimétrico [PC ≥ percentil 10] e simétrico [PC < percentil 10] (ao nascer e ao 1 ano)	Inteligência/cognição: Escala Wechsler de inteligência para crianças - WISC-R (6 anos)	Não realizado ajuste	• Crianças com PC ao 1 ano menor que o percentil 10 (PIG simétrico) apresentaram menor QI total (p<0.005), verbal (44)(p< 0.005) e performance (p<0.01) do que o grupo complementar; • Não houve diferença na média do QI em relação aos grupos de PC ao nascer
Pandey, 2021 Índia (149)	Coorte; filhos de mulheres casadas vivendo ao sul de Deli, recrutadas entre 1969- 73, formando a Coorte de Nascimentos de Nova Deli. No presente estudo, foram incluídos os participantes que tiveram a escolaridade avaliada durante a fase 5 de acompanhamento (N=1526). A 'análise de casos completos' incluiu participantes sem dados faltantes (N=558)	PC em centímetros, variáveis condicionais de crescimento para o PC (ao nascer, 6 meses, 2 anos, 11 anos, idade adulta)	Escolaridade atingida: A escolaridade dos participantes foi registrada em sete categorias, desde sem escolaridade até qualificação profissional. A escolaridade foi convertida das sete categorias originais em anos de educação, de nenhum [0 anos] para uma qualificação profissional [17 anos] (26-32 anos)	Renda / riqueza / nível socioeconômico, Sexo, Idade gestacional, Altura/comprimento, IMC da criança/adolescente	• Nas análises brutas, o PC ao nascer e seu crescimento entre o nascimento e os 6 meses, entre os 6 meses e 2 anos, e entre 2 e 11 anos foi positivamente associado a escolaridade, com beta variando de 0.20(IC95%:0.04;0.38) entre 2 e 11 anos a 0.44(IC95%:0.28,0.60) nos primeiros seis meses de vida; • Nenhuma das associações, entretanto, manteve significância estatística após o ajuste • A amostra final analisada representa uma fração pequena da população investigada na coorte original. Os efeitos dessa perda foram investigados somente em relação aos que apresentam informação quanto a escolaridade atingida (n=1526), e não a coorte original; elevada quantidade de dados faltantes
Park, 2011 Estados Unidos (108)	Coorte; Crianças internacionalmente adotadas, < 42 meses que se apresentaram ao Serviço de Saúde de Adoção no Rainbow Babies and Children's Hospital em Cleveland, Ohio, para cuidados pós-adoção dentro de 2 meses após a imigração, entre 2001 e 2002 (N=58).	Escore Z do PC para idade, sendo definido como déficit de PC quando menor ou igual a -2 DP (na avaliação inicial pós adoção - entre 4.7 e 39.5 meses)	Inteligência/cognição: Escala Mental - MDI) da Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley, segunda edição – BSIDII (0, 3, 6 e 12 meses após a avaliação inicial).	Idade	• Realizado modelo linear de efeito misto; dados não apresentados; • No texto: “Especificamente, escore Z de peso, altura e PC foram associados às pontuações MDI na linha de base do BSIDII. HCZ não foram significativamente associados com MDI nos demais acompanhamentos.”

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Petersson, 1999 Suécia (71)	Coorte; Homens ; Dados do Registro Sueco de Nascimento entre 1973– 75 e Registro Nacional de Matrícula do Serviço Militar entre 1992–95; crianças com peso ao nascer < 1500g foram excluídas (N=144273).	PC acima do limite superior do percentil 98 (ao nascer)	Inteligência/cognição: Pontuação de inteligência (variando de 1 a 9 de uma bateria de testes psicológicos de quatro partes) inferior a 4 (ao alistamento militar – em torno dos 18 anos)	Não realizado ajuste	- Indivíduos com PC > percentil 98 ao nascer apresentaram chance 32% maior de apresentar desempenho cognitivo subnormal no alistamento militar (IC95% RO:1.11;1.38); - Utiliza dados de rotina coletados nos anos 70, o que coloca em dúvida sua qualidade da mensuração; - Descrição precária dos métodos
Pongcharoen, 2012 Tailândia (53)	Coorte; Crianças predominantemente amamentadas que participaram de um ECR de suplementação de ferro e/ou zinco na província de Khon Kaen entre 1998-99 (N=560).	Escore Z do PC; crescimento entre 2 pontos, por meio do resíduo obtido subtraindo o modelo do tamanho previsto do observado (4 meses, 1 e 9 anos).	Inteligência/cognição: Escala de inteligência de Wechsler para crianças III edição; seis subtestes verbais e seis de performance, sendo o escore total ajustado para idade; Matrizes Progressivas Coloridas de Raven não verbais - (9 anos)	Renda / riqueza / nível socioeconômico, altura e escolaridade da mãe, sexo da criança, disponibilidade da mãe em casa, localização da escola.	- Medida PC ao nascer disponível para < 50% da amostra e com erro de medida, não sendo utilizada; - O aumento de 1 DP no PC aos 4 meses foi associado a um aumento de 1.8, 1.5 e 2.0 no QI total, verbal e performance, respectivamente (p<0.05); não foram apresentados os IC95%; - Não foi observada associação entre o crescimento do PC nos demais períodos avaliados e o desfecho; - Nenhuma das medidas de PC foi associada ao RCPM (dados não apresentados).
Powls, 1996 Inglaterra (150)	Transversal; Crianças com muito baixo peso ao nascer atendidas na UTI de Mersey, de 2 grupos: 1) Crianças com peso ao nascer < 1251g nascidas entre 1980-81; 2) Crianças com peso ao nascer < 1501g e idade gestacional < 31 semanas, nascidas entre 1982-83 (N=137); s controles originais foram rastreados, e se necessário, um novo controle foi selecionado da escola atual (N=160).	PC em centímetros (11-13.5 anos)	Inteligência/cognição: Versão resumida da Escala de inteligência de Wechsler para crianças (WISC III) Performance escolar: Wechsler Objective Reading Dimensions (WORD) e teste de matemática básica NFER (11-13.5 anos)	Muito baixo peso ao nascer/status do controle	- O aumento do PC apresentou associação positiva com QI total [beta 2.74 (IC95%:1.56;3.91)], QI verbal [beta 2.75 (IC95%:1.67;3.83)] e QI performance [beta 2.27 (IC95%:0.93;3.61)]; - Em relação ao desempenho escolar, o PC foi positivamente associado a todas as dimensões avaliadas, com beta variando de 1.23 em leitura e compreensão, e 2.03 em ortografia.

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Raghuram, 2017 Canadá (151)	Coorte; prematuros com idade gestacional <29 semanas , nascidos entre 2009-2011, que receberam avaliações de acompanhamento do neurodesenvolvimento entre 16 e 36 meses. Foram excluídos com PC menor que o percentil 3 para IG e sexo, com aumento ventricular grave bilateral ou com hidrocefalia com necessidade de drenagem cirúrgica (N=1973)	Escore Z do PC; estimativa das velocidades de crescimento do PC entre dois pontos: Grupo 1: diferença de -1 a +1 DP (referência); Grupo 2: <-2 DP; Grupo 3: -1,01 a -2; Grupo 4: +1,01 a +2; e Grupo 5: >+2 (ao nascer, na alta e aos 21 meses)	Inteligência/cognição: Escala Bayley de desenvolvimento do bebê e da criança pequena, terceira edição Atraso no desenvolvimento: Bayley- III <70 (aos 16 e 36 meses de idade corrigida)	Idade gestacional (contínua e dicotômica, sexo, status de pequeno para idade gestacional, Score for Neonatal Acute Physiology-II (SNAP-II), uso de corticoide antes do nascimento, parto cesárea	• O decréscimo do PC maior que 2 DP da admissão à alta, da alta ao seguimento e da admissão ao seguimento apresentou redução da média da escala de Bayley em 1.9 (IC95%:-3.57;-0.24),8.33 (IC95%:-13.4;-3.23) e 5.64 (IC95%:-7.83;-3.44) pontos, respectivamente; na regressão linear, não houve associação para os demais grupos • Na regressão logística, o grupo 2 apresentou aumento em 2.41, 5.35 e 2.69 na chance de atraso no desenvolvimento para o decréscimo do PC > 2 DP entre a admissão à alta, a alta e o seguimento e a admissão ao segmento; • O grupo cujo decréscimo do PC entre 1 e 2 DP da admissão ao segmento apresentou aumento em 2.43 na chance de apresentar o desfecho (IC95% RO:1.06;5.53); • Já o grupo em que o PC aumento entre 1 e 2 DP entre a alta e o seguimento, apresentou redução da chance (IC95%:0.13;0.98) • Risco grande de viés de seleção resultante das mortes e perdas (taxa de acompanhamento 49,8% após exclusão de indivíduos com dados faltantes, perdas não descritas); • A avaliação de múltiplos desfechos e múltiplos períodos via múltiplas análises, testes e regressões aumenta significativamente o risco de erro tipo I.
Räikkönen, 2009 Finlândia (112)	Coorte; Homens nascidos no Hospital Central da Universidade de Helsinki ente 1934 e 1944, residentes da Finlândia em 1971, e que serviram nas Forças de Defesa da Finlândia entre 1952 e 1972 (N=2786)	Escore Z do PC para idade (ao nascer)	Inteligência/cognição: Teste de Habilidade Básica das Forças de Defesa da Finlândia, composto pelos subtestes de raciocínio verbal, aritmético e visuoespacial, convertido em escores z (ao alistamento militar - média 20.1 anos)	Idade gestacional	• O aumento de 1 escore Z do PC ao nascer, ajustado para a idade gestacional, foi associado a um aumento discreto nos subtestes da escala de cognição, com betas variando entre 0.05 a 0.07 (p< 0.05) • Tanto para o PC quanto para o QI, foram utilizados dados de rotina, com elevada probabilidade de erro de mensuração não diferencial, principalmente considerando o fato de que foram coletados nos anos 30-40 (PC) e 50-70 (QI).

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Riando Rai kkonen, 2013 Finlândia (152)	Coorte; Homens nascidos no Hospital Central da Universidade de Helsinki entre 1934- 44, residentes da Finlândia em 1971 (atribuição de um número de identificação pessoal), e que cumpriram o serviço militar obrigatório entre 1952 e 1972 (60% da coorte original). No ano de 2009, 1.750 homens (62,8% da subamostra) foram convidados para um re-teste, dos quais 53,2% aceitaram participaram do estudo (N=931)	Escore Z do PC (ao nascer)	Inteligência/cognição: Teste de Habilidade Intelectual Básica das Forças de Defesa da Finlândia, que incluiu raciocínio verbal, aritmético e visuoespacial, padronizado com média 100 e DP 15; Variável contínua e dicotômica - Terço superior de habilidade cognitiva ao longo do tempo vs homens que permaneceram nos 2 terços inferiores (No alistamento militar - média 20.1 anos e no seguimento - média 67.9 anos)	Idade da mãe, Altura da mãe, Paridade, Idade gestacional da criança/adolescente, Amamentação da criança/adolescente, Classe social baseada no status ocupacional do pai, maior nível de escolaridade alcançado na vida adulta; diagnóstico de acidente vascular cerebral e doença cardíaca coronariana	• O aumento do PC em 1 DP ao nascer foi associado a um aumento de 1.55 (IC95% 0.39;2.72) DP na habilidade cognitiva aos 67.9 anos, na análise ajustada; • O aumento de 1 DP no PC ao nascer foi associado a uma chance 43% maior de estar no tercil superior e habilidade cognitiva em relação aos indivíduos que se mantiveram nos tercis médio e inferior aos 20.1 e 67.9 anos (IC95% RO ajustada:1.14; 1.79) • Em todas as análises ajustadas, foi observado aumento da força de associação e por vezes ganho de significância estatística em relação à análise bruta, o que sugere confusão negativa • Informações de PC ao nascer foram coletadas de rotina nas décadas de 30-40, com risco de erro de mensuração não diferencial; • Controle para confundidores não leva em consideração modelo conceitual e controla inadvertidamente para mediadores (como escolaridade na vida adulta).
Raz, 2014 Estados Unidos (67)	Coorte; Pré-escolares que nasceram prematurados (<36 semanas) e estiveram internados na UTI Neonatal do Hospital William Beaumont entre 1996-2000. As crianças foram recrutadas por meio de dois estudos: um de seguimento de crianças prematuras e o outro que estudou desfechos relacionados a hemorragia intracraniana leve no período neonatal (N=264).	Escore Z do PC (contínua); Dicotomizado em PC normal e subótimo, definido como < percentil 15 (ao nascer, 3-6 anos)	Inteligência/cognição: Escala de inteligência de Wechsler para idade pré- escolar e primária Revisada (WPPSI-R) - quatro subtestes da escala Verbal - Informações, Semelhanças, Vocabulário e Compreensão - e quatro subtestes da escala Performance - Design Geométrico, Labirintos, Design de Blocos, e Preenchimento de Figuras (3-6 anos)	Renda / riqueza / nível socioeconômico, idade gestacional, sexo da criança, idade no teste (ajustado para prematuridade); escore z de crescimento intrauterino; gestação múltipla; número total de complicações, escore Z de altura pré- escolar (somente para a associação com o PC no pré-escolar).	• As diferenças entre os grupos de PC pré- escolar ótimo e subótimo produziram efeitos pequenos a médios. Todas as diferenças de resultados não ajustados entre os grupos atingiram o nível de significância estatística. A magnitude dos efeitos foi um pouco reduzida após o ajuste para oito covariáveis, com QI total e verbal mantendo significância estatística; • O PC subnormal na idade escolar, mas não ao nascer, foi associado ao aumento do QI verbal na análise bruta [0.674 p < 0.001] e ajustada [beta 0.510 p < 0.01]; • Tratar PC pré-escolar como uma dimensão contínua, na análise ajustada, não revelou associações significativas nos desfechos

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Raz, 2015 Estados Unidos (153)	Coorte; Crianças nascidas entre 1996 e 2001 com prematuridade extrema (idade gestacional ≤32semanas) , que estiveram internadas na UTI Neonatal do Hospital William Beaumont em Royal Oak MI, recrutadas entre 2002 e 2007, em idade pré-escolar. (N=121).	Diferença entre o escore Z do perímetro cefálico ao nascimento e a alta hospitalar, sendo o escore Z em cada um dos pontos de tempo calculado como o desvio do perímetro cefálico obtido das médias de grupos específicos de idade (ao nascer, na alta hospitalar).	Inteligência/cognição: Escala de Inteligência de Wechsler para a Idade Pré-Escolar e Primária Revisada; subtestes da escala Verbal - Informações, Semelhanças, Vocabulário e Compreensão -e quatro subtestes da escala de Performance - Design Geométrico, Labirintos, Design de Blocos e Conclusão da Imagem (3-6 anos).	Renda / riqueza / nível socioeconômico, sexo, dias de internação, complicações totais; peso ao nascer; escore Z de crescimento intrauterino	- Foi observada associação significativa entre o crescimento da cabeça da UTIN e a inteligência global, com a pontuação da diferença Z para a circunferência da cabeça representando uma porção única da variação na inteligência global [Betas: QI total: -0.19 p=0.04; QI Verbal: -0.18 p=0.06; QI Performance: -0.16 p=0.08]; - Foram incluídas apenas 21% das crianças cuja coorte realmente tinha intenção de acompanhar (devido a exclusões e missings), representado elevado risco de viés de seleção
Reolon, 2008 Brasil (154)	Coorte; Gemelares monozigóticos nascidos na rede hospitalar da cidade de Porto Alegre, entre 2000 e 2002, localizados a partir de dados derivados do Sistema Brasileiro de Informações sobre Nascidos Vivos (N=72).	PC em centímetros (ao nascer, entre 12- 42 meses)	Inteligência/cognição: Escala Bayley de Desenvolvimento para Bebês e Crianças [BSID-II], subescala de índice de desenvolvimento mental [MDI], padronizados com média 100 e DP 15 com base na idade (entre 12-42 meses)	Idade, sexo, razão entre peso ao nascer e o percentil 50 da distribuição do peso ao nascer dos gêmeos de Robertson para a idade gestacional; controle para fatores genéticos e ambientais compartilhados ao realizar análises intrapares.	- O PC ao nascer não foi associado ao MDI nas análises inter ou intra-pares; - O PC entre 12-42 meses, por sua vez, não foi significativamente associado ao desfecho na análise interpares [beta 2.28 (IC95%:-0.60; 5.15)], mas foi associado ao MDI na análise intrapares, com o aumento de 1 cm no PC em relação ao par representando um aumento de 3.20 (IC95%: 1.06; 5.34) na pontuação; - Dados do PC ao nascer, mas não entre 12-42 meses, oriundos de dados secundários, com maior probabilidade de erro não diferencial
Roberts, 2007 Estados Unidos (33)	Coorte; Indivíduos com peso ao nascer < 2500 g e idade gestacional < 37 semanas , recrutados em 8 centros nos Estados Unidos, em 1984 (N=494)	PC em centímetros (ao nascer)	Performance escolar: Teste Revisado de Woodcock-Johnson para leitura e matemática, padronizado com média 100 e desvio-padrão 15 (8 anos de idade)	Renda / riqueza / nível socioeconômico, Escolaridade da mãe, Peso ao nascer, raça	- O PC foi associado com desempenho em matemática, mas não em leitura; a associação, entretanto, foi negativa e contrariou as hipóteses do estudo, com maior PC relacionado a menores pontuações do desfecho [beta ajustado -1.37 (IC 95%: -2.70; -0.04)]. - Os autores discutem a possibilidade dessa relação ser explicada pela associação entre hidrocefalia e desfechos acadêmicos negativos explorados em outros estudos

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Rose, 1994 Índia (155)	Transversal; Bebês entre 5 e 10 meses, com peso adequado ou baixo para a idade, recrutados no Hospital Infantil Wadia, Bombaim, Índia, entre outubro e dezembro de 1984, desde que não estivessem doentes (a maioria buscou o serviço para receber vacina contra o sarampo (N=166)	PC em centímetros (5-12 meses)	Inteligência/cognição: Resolução de sete problemas em duas competências: memória de reconhecimento visual e transferência multimodal; os estímulos para os problemas foram pares de formas geométricas tridimensionais (5-12 meses).	Não realizado ajuste	O PC e as competências avaliadas apresentaram correlação fraca e positiva, com coeficientes variando de 0.18 a 0.24 (p<0.05)
Rushton, 1997 Estados Unidos (156)	Coorte; Dados do National Collaborative Perinatal Project que incluiu gestantes em 12 centros médicos nos Estados Unidos, entre 1959 e 1974; incluída uma subamostra de americanos asiáticos (N= 100)	PC (ao nascer e aos 7 anos)	Escala de inteligência de Wechsler para crianças (7 anos)	Não realizado ajuste	- O PC e QI aos 7 anos apresentaram correlação positiva e fraca, com coeficiente de 0.21; - Duas crianças nasceram com PC e peso <-3 DP; Removendo estes “outliers”, a correlação foi semelhante, de 0.24 (p<0.05) - Não houve correlação entre PC ao nascer e o desfecho
Sammallah ti, 2014 Finlândia (157)	Coorte; Dados da coorte de Helsinki sobre Adultos de Muito Baixo Peso ao Nascer; que incluiu indivíduos com peso ao nascer < 1500 g entre 1978-1985 e que receberam alta com vida da UTI neonatal do Hospital Central da Universidade de Helsinki, residentes na área da grande Helsinki entre 2004-2005 e 2007-2008 (N=103).	Escore Z do PC por sexo e idade Crescimento do PC entre 2 pontos no tempo - resíduos não correlacionados, condicionados à medida anterior, por meio de regressão linear (ao nascer, a termo - 40 semanas, 12 meses de idade corrigida)	Inteligência/cognição: Escala de Inteligência de Wechsler para adultos III - subtestes de vocabulário, extensão de dígitos e semelhanças (QI verbal) e desenho de blocos (QI performance). Foi estimado ainda o QI total corrigido para sexo e idade (22-30 anos - 2007-2008).	Sexo, idade; tempo entre medição real e a idade no teste neurocognitivo, maior escolaridade dos pais e complicações neonatais (septicemia, displasia broncopulmonar, uso de indometacina, cirurgia devido à persistência do canal arterial, transfusão sanguínea devido à hiperbilirrubinemia, hemorragia e duração do tratamento com ventilador).	- Os coeficientes da regressão linear e seus respectivos IC95% são apresentados de forma gráfica; - O crescimento do PC do nascimento ao termo foi positivamente associado aos desfechos, com betas variando de 0.33 (QI verbal) a 0.43 (QI total); - O crescimento do termo aos 12 meses não foi associado aos desfechos; - A associação com medidas pontuais do PC foi apresentada no material suplementar; PC ao nascer, ao termo e aos 12 meses foram associados ao QI total, com betas de 0.18 (IC95%:0.03;0.34), 0.18 (IC 95%:0.10;0.26 e 0.44 (IC 95%:0.14;0.73), respectivamente

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Sandstead, 1971 Estados Unidos (78)	Transversal; Crianças que frequentam duas creches na área economicamente deprimida de Nashville, Tennessee (N=100).	PC ajustado para idade (idade escolar - não apresentada diretamente)	Inteligência/cognição: Escala de Inteligência Stanford-Binet antes e depois do ensino da linguagem (idade escolar - não definida)	Não realizado ajuste	- Não foi observada correlação entre PC e o QI em nenhum dos pontos avaliados; - Descrição insuficiente dos métodos
Scharf, 2018 Bangladesh, Índia, Peru e África do Sul (158)	Coorte; Dados do estudo MAL-ED, que incluiu crianças de 8 países de baixa e média renda: Bangladesh, Brasil, Índia, Nepal, Peru, Paquistão, África do Sul e Tanzânia. Foram excluídas crianças com peso ao nascer <1500 g. (N=1210)	Escore Z do PC 1. Tamanho atingido: Escores Z mensais do PC; 2. Crescimento somativo: Área entre a curva de crescimento da criança da OMS; 3. Taxa de crescimento: Δ escore Z do PC/ Δ t, com intervalos de 6 meses para os dois últimos constructos (mensalmente, dos 7 dias aos 24 meses)	Inteligência/cognição: Escala Bayley de desenvolvimento do bebê e da criança pequena, terceira edição [faixa de 0 a 15] (24 meses)	Peso da criança no recrutamento e centro de pesquisa	- Dados do PC coletados no Paquistão e no Brasil, da escala de Bayley coletado na Tanzânia, foram considerados com qualidade insuficiente e foram excluídos da presente análise 1. Tamanho atingido: para um aumento médio de 1 DP no escore Z do PC, o escore cognitivo de Bayley aumentou 0,37 pontos, sendo todas as medidas positivas e significativas a partir do mês 10; 2. Medidas somativas: O PC somativo de 12 a 18 e 18 a 24 meses foi significativamente associado às habilidades cognitivas; 3. As taxas de crescimento do PC de 6 a 12 e 12 a 18 meses foram associadas a pontuações mais altas; A rápida taxa de mudança de PC de 18 a 24 meses foi relacionada a pontuações mais baixas na escala.
Sells, 1977 Estados Unidos (94)	Transversal; foram incluídos alunos com idades entre 5 e 18 anos que frequentavam aulas regulares em 4 escolas de Seattle em 1972, representativos de toda a população estudantil do distrito (N=1006). Destes, 19 apresentavam PC 2 DP ou mais abaixo da média para a idade;	Escore Z do PC < -2 DP em uma população escolar normal (5-18 anos)	Inteligência/cognição: Teste de inteligência de Lorge-Thorndike, em grupo (oito alunos) e Escala de Inteligência Wechsler para Crianças (3 alunos); Performance escolar: Principal teste utilizado foi o Teste Abrangente de Competências Básicas, expressas em percentis nacionais (5-18 anos).	Não realizado ajuste	O desempenho acadêmico médio, mas não o QI, foi menor no grupo de PC < -2 DP em relação ao grupo controle (p=0.001)

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Selvanatha n, 2021 Canadá (65)	Coorte; Recém-nascidos muito prematuros (24-32 semanas de idade gestacional) recrutados entre 2006 e 2013 no British Columbia Women's Hospital, Vancouver, Canadá. (N=168).	Percentil do PC para idade e sexo; PC pequeno definido como < percentil 10 (ao nascer, na alta da UTI)	Inteligência/cognição: Escala Bayley de desenvolvimento do bebê e da criança pequena, terceira edição (18 e 36 meses de idade corrigida); Escala de inteligência de Weschsler Pré-escolar e primária, terceira edição (4.5 anos), ambas padronizadas com média 100 e desvio-padrão 15	Modelo básico: idade gestacional Modelo final: idade gestacional, retinopatia da prematuridade, lesão da substância branca	- O PC pequeno ao nascer foi associado à redução em 7.2 na pontuação média do QI total (IC 95% beta ajustado: -13.0; -1.4) - O grupo que apresentou PC persistentemente pequeno apresentou a média do QI total 11.3 pontos abaixo da média das crianças com PC normal nas 2 avaliações (IC 95% -18.4; -4.3); - O grupo que apresentou PC pequeno ao nascimento e normal na alta apresentou média de QI menor do que o controle na análise bruta, mas a diferença não permaneceu após ajuste - As associações com a escala de Bayley como desfecho foram consistentes com as acima
Silva, 2006 Reino Unido (159)	Coorte; Dados do British Birth Cohort Study, que incluiu indivíduos nascidos entre em abril de 1970 no Reino Unido (N=11244).	PC em centímetros (Aos 5 e 10 anos)	Inteligência/cognição: Construto latente que inclui: Escala de Habilidade Britânica - subescalas verbais e não verbais, Leitura - Shortened Edinburgh Reading Test; Matemática - The Friendly Maths Test, e Linguagem - The Pictorial Language Comprehension Test (Aos 10 anos).	Renda / riqueza / nível socioeconômico, Idade altura da mãe, paridade, altura do pai, Idade gestacional, Sexo, Amamentação, Peso ao nascer, Altura aos 5 e 10 anos, Peso aos 10 anos, idade em que a criança começou a escola; nº de dias lidos para a criança na última semana; Tabagismo materno; Estado civil; Etnia	- Modelo de regressão linear múltipla: Os efeitos do PC aos 5 e 10 anos na função cognitiva foram pequenos (beta padronizado 0.073 e 0.065); - Modelo de equação estrutural: PC aos 5 e 10 anos também mostraram efeitos pequenos na função cognitiva. A maior parte do efeito foi direto, embora em parte tenha sido mediado pelo PC aos 10 anos; - A taxa de acompanhamento foi baixa (65%) e provavelmente resultou em viés de seleção, com possível atenuação da associação uma vez que indivíduos de menor idade gestacional e peso ao nascer foram menos acompanhados
Silventoinen, 2012 Estados Unidos (160)	Transversal; Dados do Minnesota Twin Family Study; gêmeos monozigóticos (MZ) e dizigóticos do mesmo sexo (DZ) nascidos em entre 1972 e 1984, identificados a partir de registros de nascimento do estado de Minnesota, recrutados aos 11 ou 17 anos (N=2764).	PC ajustado para idade e sexo (aos 11 ou 17 anos)	Inteligência/cognição: Escala de inteligência de Wechsler para adultos (17 anos) e para crianças (11 anos); 2 subtestes verbais (informação e vocabulário) e 2 de performance (design de blocos e arranjo de Imagens). O resultado foi ajustado para idade e sexo.	Não foi realizado ajuste diretamente - estudo com gêmeos	- Estimativas de regressão padronizada usando a opção de amostras agrupadas (correlações fenotípicas), estratificado por sexo e idade de avaliação. As associações foram positivas e todos os grupos, e maior em meninos (0.21 e 0.17, aos 11 e 17 anos, respectivamente) do que em meninas (0.13 e 0.14); - Adicionalmente, foi realizada decomposição de correlações em escala real em fatores genéticos aditivos e ambientais específicos, com r de 0.32 (IC95%:0.14;0.50) e 0.21 (IC95%:0.09;0.33), respectivamente

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Smith, 1981 Estados Unidos (96)	Caso-controle; Casos: todas as crianças com dificuldade de aprendizagem atendidas em três clínicas de desenvolvimento infantil em Salt Lake City entre 1977-79, com ausência de problemas médicos que impeçam a aprendizagem, $QI \geq 85$, Quociente de aprendizagem <90 e déficits $< -2DP$ em uma ou mais áreas; Controles: crianças com desempenho médio ou melhor em sala de aula, $QI \geq 85$, Quociente de aprendizagem ≥ 90 , pareadas por sexo e nível de escolaridade. (Casos=73; controles 71, N total =144)	Escore Z do PC para a idade, categorizado em: PC $\leq -2 DP$, entre -2 e $2 DP$ e $\geq 2 DP$ (6-13 anos)	Performance escolar: Quociente de Aprendizado (razão entre escolaridade atingida e a esperada em relação a idade mental e cronológica) <90 ; processamento de informações verbais e não verbais' -Teste de Habilidades Psicolinguísticas de Illinois, Teste de Gestalt de Bender e Teste de Percepção Psicolinguística de Frostig $< -2SD$ (6-13 anos)	Apenas análise bivariada, mas houve pareamento por sexo, idade e nível de escolaridade	- Foram apresentadas as prevalências de cada grupo de exposição nas crianças com dificuldade de aprendizagem em relação ao grupo controle, estratificadas por sexo; - Em meninos, a prevalência de PC $\geq 2 DP$ foi maior no grupo dos casos do que nos controles [12.5% vs 3.6%], assim como de PC $\leq -2 DP$ [5.3% vs 0%] ($p<0.05$) - Nas meninas, a prevalência de PC $\geq 2 DP$ e PC $\leq -2 DP$ no grupo dos casos foi de 5.9% e 23.5%, respectivamente; 100% dos controles apresentaram PC normal ($p<0.05$)
Smithers, 2013 Bielorrússia (161)	Coorte; Dados do Estudo de Intervenção da Promoção da Aleitamento Materno (PROBIT) Bielorrússia; incluiu crianças com idade gestacional ≥ 37 semanas e peso ao nascer $\geq 2500g$, nascidas entre 1996 e 1997 (N=13815).	Ganho neonatal do PC: Ganho em PC do nascimento até 1 mês, dividido pelo perímetro cefálico ao nascimento e multiplicado por 100%, categorizado em quartis (ao nascer, ao 1 mês)	Inteligência/cognição: Escala de inteligência de Wechsler Abreviada (WASI); que incluiu os subtestes de vocabulário e semelhanças (QI verbal), desenho de blocos e raciocínio matricial (QI performance), padronizadas por idade e gênero. Os domínios verbal e de performance foram combinados para produzir pontuações de QI total (6,5 anos).	Policlínica, idade na medição do PC, sexo, estratos residenciais, escolaridade e ocupação materna e paterna, tabagismo materno durante a gravidez, escores de Apgar de 5 minutos, complicações durante o parto e no período pós-parto, cesariana, irmãos mais velhos e grupo de tratamento.	O grupo de quartil mais alto de ganho de PC apresentou um aumento de 1.5 (IC95%:0.9;2.2) na média do QI total em relação ao grupo de quartil mais baixo, associação bastante semelhante à encontrada para QI performance e QI verbal.

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Stathis, 1999 Australia (66)	Coorte; Crianças com extremo baixo peso ao nascer (entre 500 e 999g) , nascidas entre 1977 e 1986, que receberam cuidados neonatais no Mater Misericordiae Mother Hospital, Brisbane, Austrália, e que sobreviveram até os 6 anos de idade (N=87).	Percentil do PC ajustado para sexo e idade gestacional - PC $\leq$ percentil 10 e PC $>$ percentil 10 (ao nascer, aos 4, 8, 12 e 24 meses de idade corrigida)	Inteligência/cognição: Escalas McCarthy de aptidões para crianças - Índice cognitivo Global; Performance escolar: dificuldade de aprendizado - atraso $>$ 1 ano em leitura, matemática, escrita ou ortografia, baseado no questionário detalhado ANSER, preenchido pelos professores das crianças (6 anos).	Idade e escolaridade da mãe, peso ao nascer, idade gestacional, sexo, gestação múltipla, número de dias em ventilação mecânica, história de hemorragia intraventricular	- Na análise bruta, as médias do índice cognitivo global foram menores no grupo com PC pequeno aos 4, 8 e 12 meses, com diferenças de média em torno de -10; - As crianças com PC normal aos 8 meses apresentaram menor prevalência de dificuldade de aprendizado do que o grupo com o PC pequeno (p=0.004); - Na análise ajustada, o grupo com PC aos 8 meses $\leq$ percentil 10 apresentou índice cognitivo médio 8.3 pontos menor (p=0.04) e chance 4.7 vezes maior (IC 95% 1.9;13.6) de apresentar dificuldade de aprendizado do que o grupo controle
Strauss, 1998 Estados Unidos (162)	Coorte; Dados do National Collaborative Perinatal Project; gestantes inscritas para ao menos 2 gestações entre 1959-76, cujos pares de irmãos fossem nascidos a termo, com o mesmo sexo, mas peso ao nascer discordante; maior e menor ou igual a 2500 g (N=64).	Escore Z do PC; PC 2 DP ou mais abaixo da média da coorte populacional [$\leq$ 31 cm] (ao nascer)	Inteligência/cognição: Escala de inteligência de Weschsler (7 anos)	Não foi realizado ajuste diretamente - estudo com irmãos	- Crianças com peso ao nascer $<$ 2500 e com PC menor do que seus irmãos em 3 cm ou mais, apresentaram menor QI médio (86.0 ± 15.7 vs 92.0 ± 14.4, p$<$0.02); entretanto não houve diferença de QI entre os grupos se a diferença no PC não excedeu 3 cm (p=0.6); - Entre as crianças com peso ao nascer $<$2500, o grupo com PC pequeno ($\leq$31 cm) apresentaram menor média de QI do que o grupo com PC normal (p$<$0.001)
Toro Diaz, 1998 Chile (105)	Transversal; Amostra representativa de alunos do primeiro ao quarto ano do ensino médio de escolas selecionadas pelo Ministério Regional da Educação para participação em um programa de monitoramento (N=165, correspondendo a 11% da população alvo)	PC em centímetros (média 15,9 anos) PC $<$ percentil 50 (14-20 anos; média 15,9 anos)	Performance escolar: Teste de Espanhol e Matemática aplicado para cada ano do ensino médio, expresso em percentual de respostas corretas em cada teste e rendimento escolar total (14-20 anos; média 15,9 anos)	Não realizado ajuste	- No quarto ano, mas não nos demais, foi observada correlação moderada entre PC e performance escolar (r 0,443 p$<$ 0.05); - Jovens com PC $<$ percentil 50 apresentaram risco cerca de 2 vezes maior de apresentarem rendimento escolar $<$p50 (p$<$0,05)

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Veena, 2010 Índia (83)	Coorte; Crianças nascidas com <32 semanas de idade gestacional , cujas mães realizaram pré- natal na clínica Holdsworth Memorial Hospital, Mysore, entre 1997-1998, e não apresentam história de diabetes (N=505).	PC padronizado (ao nascer)	Inteligência/cognição: três testes básicos da Bateria de Avaliação Kaufman para crianças - KABC-II e testes adicionais que abrangeram os domínios de memória de curto prazo, memória de longo prazo e capacidade de recuperação, capacidade visuoespacial e produção de linguagem, e foram padronizados - SD (9-10 anos)	Sexo, idade gestacional e atual da criança (Modelo 1) + Renda/riqueza/nível socioeconômico (Standard living index), escolaridade da mãe e do pai (Modelo 2) + paridade, idade, altura e IMC materno, residência urbana/rural e hora do dia em que os testes cognitivos foram administrados (Modelo 3) + perímetro cefálico atual da criança (Modelo 4)	• A associação do PC e o escore no <i>atlantis</i> foi positiva e fraca nos modelos de 1 a 3, porém perdeu significância estatística no ajuste para o modelo 4; • Para o desfecho de <i>word order</i>, a associação também foi fraca nos modelos 1 e 2, e perdeu significância nos modelos 3 e 4; • Não houve associação entre o PC e o teste de <i>pattern reasoning</i> • O modelo 4 inclui ajuste para o PC atual, mediador na associação entre PC ao nascer e os desfechos
Wang, 2014 Taiwan (163)	Coorte; Recém- nascidos com muito baixo peso ao nascer que receberam alta de três hospitais de Taiwan entre 1995 e 1996, recrutados para novo acompanhamento aos 5 anos (N=224).	Escore Z do PC; Falha no crescimento: PC < - 2 DP do grupo controle [crianças com peso ao nascer adequado] (aos 6, 12 e 24 meses, e aos 5 anos)	Inteligência/cognição: Escala de Inteligência Pré-escolar e Primária Wechsler - WPPSI-R (aos 5 anos)	Não realizado ajuste	• Aparentemente exposição refere-se a falha no crescimento em qualquer medida avaliada (informação não clara no texto); • As médias de QI total, QI performance e QI verbal foram menores nos grupos com falha no crescimento do PC do que no grupo controle (p<0.05)
Weinberg, 1974 Estados Unidos (101)	Transversal; Meninos brancos, com idade entre oito e nove anos seis meses, que frequentavam três escolas regulares da cidade de St. Louis e quatro do condado de St. Louis (1 escola paroquial e 6 públicas) no período do estudo (N=334).	PC em centímetros (8-9.5 anos)	Inteligência/cognição: Escala de inteligência de Wechsler para crianças [WISC], subtestes de vocabulário, semelhanças e desenho de blocos; Teste de vocabulário por imagens Peabody [PPVT]; Performance escolar: Desempenho em leitura, subteste de leitura do Wide Range Achievement Test [WRAT] (8-9.5 anos)	Renda / riqueza / nível socioeconômico (índice de dois fatores de posição de classe social de Hollingshead- Redlichm, que inclui escolaridade e ocupação paternos).	• Na análise bruta, as correlações lineares entre PC e os desfechos foram de fracas a moderadas, variando de 0.247 para o WRAT, a 0.409 para o PPVT (p<0.001); • Na análise ajustada, as correlações entre o PC e o WISC e PPVT foram positivas, porém enfraqueceram (WISC r=0.213 p<0.001; PPVT r=0.304 p<0.001). Não houve correlação entre o PC e o WRAT após ajuste; • A relação entre PC e QI é apresentada por meio de representação gráfica. No texto: “O QI médio aumenta aproximadamente 6 pontos a cada incremento de 1 cm no PC até 54 cm, com um nivelamento neste ponto”.

Autor, ano País	Delineamento e Amostra	Exposição	Descrição do desfecho	Confundidores	Informações Relevantes
Wright, 2015 Reino Unido (97)	Coorte; Dados do Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC), que recrutou mulheres grávidas residentes na antiga Avon Health Authority no sudoeste da Inglaterra, em 1991-1992, resultando em uma coorte de 15247 gestações e 14701 lactentes vivos aos 12 meses. A presente análise incluiu crianças com 2 a 3 medições do PC no período (N=9279).	Escore Z do PC, sendo calculado um escore z da cabeça da infância resumido para cada criança usando a média dos escores padronizados internamente em 8 semanas e 9 meses mais o valor de 18 ou 24 meses, quando disponível; um “tamanho extremo da cabeça” foi definido como abaixo do segundo (-2 DP) ou acima do 98º (+2 DP) percentil (8 semanas, 9 meses e 18 ou 24 meses).	Inteligência/cognição: Escala de inteligência Wechsler para crianças (WISC-III); QI baixo definido como escore total < 70 (8 anos); Performance escolar: Registros educacionais do Pupil Level Annual Schools Census de 2003/2004: crianças registradas para receber apoio extra em sala de aula com Declaração de Necessidades Educacionais Especiais; Dificuldade de aprendizagem, classificada como leve ou moderada/forte, por meio de revisão de registros (até 11 anos).	Não foi realizado ajuste	• O percentual de QI <70 foi de 3.4%, 10.9% e 11.1% no grupo de PC normal, <-2 DP e >2 DP, respectivamente; • A prevalência de crianças com Declaração de Necessidades Educacionais Especiais foi maior no grupo de PC <-2 DP em relação ao grupo de PC normal (6.6% vs 2.8%). Não houve diferença entre o grupo de PC > 2DP e o controle; • A proporção de dificuldade de aprendizagem leve e moderada/severa foi maior no grupo das crianças com PC <-2 DP do que o controle (p=0.005). O grupo com PC > 2 DP não apresentou diferença em relação ao grupo com PC normal (p=0.33)
Yu, 2021 Taiwan (36)	Coorte; Recém- nascidos com idade gestacional ≤ 30 semanas que foram internados na UTI neonatal do Hospital Nacional da Universidade Cheng Kung, no sul de Taiwan, entre 2001 e 2016. Foram excluídas crianças com lesões cerebrais graves ou pequenas para idade gestacional (N=403)	PC - Porcentagem semanal de alterações no primeiro mês de vida em comparação com a linha de base do PC ao nascimento, para o qual foram definidas 3 trajetórias: catch- up tardio, catch-up lento [grupo controle], catch-up rápido (ao nascer e semanalmente nas primeiras 4 semanas após o nascimento)	Inteligência/cognição: Índice de desenvolvimento mental (MDI) - Escala Bayley de Desenvolvimento Infantil (BSID-II) - 47% da amostra; escore cognitivo e de linguagem (CLC) do BSID III (52,6% da amostra), classificados em: Normal: MDI > 85 ou CLC > 9; atraso limítrofe: MDI de 70 a 84 ou CLC de 78 a 90; e déficit cognitivo: MDI ≤ 69 ou CLC ≤ 77 (24 meses de idade corrigida)	Idade gestacional, ducto arterioso patente com necessidade de intervenção, síndrome de distress respiratório com necessidade de tratamento com surfactante	• No grupo de catch-up tardio, houve declínio do PC nas primeiras 2 semanas, com dificuldade em recuperar o basal ao final do primeiro mês; no catch-up lento, declínio do PC na primeira semana, recuperação basal na segunda semana e aumento progressivo até o final do primeiro mês; No catch-up rápido, o crescimento se manteve bem acima do basal ao longo de todo o primeiro mês; • O grupo de catch-up tardio apresentou chance 4 vezes maior de apresentar déficit cognitivo do (IC 95% RO: 1.8;8.5) e 1.5 vezes de apresentar atraso limítrofe do que o grupo controle, embora para o último desfecho a diferença não alcançou significância estatística (IC 95% RO: 0.9;2.5). • Não houve diferença entre os grupos de catch- up rápido e lento para nenhum dos desfechos.

1.2.7 Avaliação da qualidade dos artigos selecionados

Durante a extração dos dados, realizada também em pares, foram aplicadas as ferramentas *Joanna Briggs Institute and Critical Evaluation Tools* (164), para avaliação da qualidade dos artigos. A justificativa da escolha foi baseada na especificidade da escala para estudos observacionais, enquanto a maioria das escalas utilizadas em revisões sistemáticas foi desenhada para ensaios clínicos. No total, foram utilizadas três escalas, cada uma direcionada para um delineamento: coorte, transversal e caso- controle. Entretanto, à medida que a revisão avançava, percebeu-se que o instrumento não contemplava aspectos fundamentais para o tema da revisão em si. Dois itens comuns aos *checklists* dos três tipos de estudo que exemplificam a limitação das escalas, referem-se à avaliação de confusão: “Os fatores de confusão foram identificados? As estratégias utilizadas para lidar com confundimento foram declaradas?” Esses critérios consideram meramente a identificação e abordagem de potenciais confundidores, e não se a seleção ou análise foi realizada de forma adequada. Assim, um instrumento foi construído pelos autores visando identificar estudos que atingissem uma qualidade mínima necessária para investigar a associação entre PC e os desfechos de interesse (**Tabela 1**).

Tabela 1. Critérios de qualidade utilizados para avaliar estudos que investigaram a associação entre perímetro cefálico e inteligência, escolaridade, emprego ou renda

Critério	Check-list
A amostra foi representativa de algum grupo populacional bem definido?	✓
As medidas de PC foram padronizadas para idade e sexo, ou esses fatores foram controlados na análise?	✓
Foi realizado controle para nível socioeconômico e para QI ou escolaridade materna? *	✓
Foi realizado ajuste para mediadores bem definidos da associação? #	X
Uma medida de efeito ⁺ foi calculada?	✓

QI: quociente de inteligência, PC: perímetro cefálico; * Para este critério, foram considerados estudos com irmãos que realizaram análises intrapares, de modo a controlar para fatores ambientais compartilhados; # medida de escolaridade, inteligência ou PC mensurados entre exposição e desfecho; ⁺ Correlação não considerada medida de efeito

O primeiro critério refere-se à seleção de uma amostra representativa de um grupo populacional definido, independente se essa definição abranger somente as

crianças nascidas em um hospital ou matriculadas em determinada escola, sem representar a região geográfica na qual esse local se encontra. Esse critério foi estabelecido porque alguns estudos incluíram uma amostra de difícil interpretação mesmo para determinado hospital ou clínica onde foram selecionados os participantes. Foi o caso do estudo conduzido por Kitchen e colaboradores (135), que selecionou um grupo de crianças com peso ao nascer entre 500 e 1500 g e um grupo controle com crianças com mais de 2500 g, mas ao realizar as análises, juntou os dois grupos, de modo que não se pode definir para qual população a medida de efeito obtida é válida.

Uma vez que o PC, assim como as demais medidas antropométricas, varia com a idade e o sexo, e que as curvas de crescimento de PC propostas pelas principais organizações são estratificadas para essas variáveis(165), o segundo critério proposto aborda a necessidade de padronização do PC para idade e sexo, ou a inclusão desses fatores no modelo de ajuste.

Em relação aos fatores de confusão, exigiu-se que os estudos incluíssem no modelo de ajuste alguma medida de nível socioeconômico, além de QI ou escolaridade da mãe. Estudo conduzido por Gale e colaboradores demonstrou que a extensão do crescimento do PC foi maior nos filhos de mulheres com nível superior completo ou de classe social mais alta, o que sugere que parte da influência da educação materna e do *status* socioeconômico sobre a capacidade intelectual da criança pode ser devido ao seu efeito sobre o crescimento do cérebro (127). Somado a isso, outros estudos identificaram grande proporção de variância do QI explicada pela educação dos pais e QI materno (124), e fatores socioeconômicos como principais preditores do baixo QI na infância (120). Assim, essas covariáveis devem ser consideradas obrigatórias ao examinar os efeitos de qualquer preditor de inteligência, podendo a falta de ajuste para esses fatores enviesar as estimativas e promover associações espúrias (124). Para este critério, foram considerados adequados estudos com irmãos que realizaram análises intrapares, de modo a controlar para fatores ambientais compartilhados.

Outro aspecto considerado primordial em relação ao modelo de ajuste foi a não inclusão de mediadores claros da associação de interesse, ou seja, medidas de escolaridade, inteligência ou PC mensurados entre a exposição e o desfecho. Alguns estudos, ao não considerarem um modelo conceitual para guiar suas análises, controlaram inadvertidamente para um ou mais mediadores (93,112,140), subestimando a medida de associação ao “roubar” parte do efeito total da exposição sobre o desfecho. Por

fim, considerando que o objetivo da presente revisão é investigar a associação entre o PC e os desfechos de interesse, exigiu-se o cálculo de uma medida de associação ou efeito.

Para a inclusão dos artigos, foram mantidos os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 1**. Dos 111 artigos incluídos, entretanto, somente 24 contemplaram os critérios mínimos de qualidade propostos na **Tabela 1** (4,17,33,53,63,83,88,90,92,95,99,100,107,114,117,118,120,127,128,131,134,138,154,161). Assim, a discussão dos resultados foi baseada majoritariamente nesses artigos; porém, para alguns tópicos descritos a seguir, não foram localizados artigos que preenchessem os critérios mínimos de qualidade propostos nesta revisão.

1.2.8 Principais Resultados

População geral

Inteligência e Cognição

Foram encontradas algumas divergências na literatura em relação à associação entre o PC e a cognição na primeira infância, embora a maioria dos estudos tenha encontrado resultados positivos. Um estudo conduzido no Canadá construiu modelos de curva de crescimento latente para avaliar o PC durante o primeiro ano de vida, modelando tanto o intercepto (PC ao nascimento) quanto a inclinação (PC aos 3 e 12 meses), e não encontrou associação entre os coeficientes e o Índice de Desenvolvimento Mental (MDI) da Escala de Bayley III aos 24 meses de idade (4). Cabe salientar que o estudo utilizou dados coletados de rotina para o PC. Já um estudo que recrutou gestantes em uma favela urbana em Vellore, na Índia, com elevada taxa de seguimento aos 2 e aos 5 anos (90 e 85%, respectivamente), e controle para importantes confundidores, como renda, QI materno e comprimento da criança, encontrou que o PC mais do que 3 desvios padrão abaixo da média aos 2 anos foi associado a uma redução em 2,21 pontos na média do Índice de Desenvolvimento Mental aos 2 anos, e entre 7 e 8 pontos da Escala de Wechsler (WPPSI-III) aos 5 anos

(17). O PC entre -2 e -3 desvios-padrão não foi associado a nenhum dos desfechos avaliados, reforçando a não linearidade da associação. Esse resultado foi consistente com outros estudos que encontraram associação entre PC mensurado em diferentes momentos e a cognição

de crianças entre cinco e 10 anos de idade(63,88,111,131,134,161); somente um estudo encontrou associação no sentido diferente do que o esperado, com menor PC ao nascer associado a maiores escores de MDI entre 11 e 23 meses(114), embora com intervalo de confiança próximo à nulidade e em um contexto de realização de múltiplos testes, com consequente aumento do risco de erro tipo 1. De um modo geral, os resultados apontam para uma associação positiva entre o PC ao nascer e o desfecho (63,88,90,120,128), mas com menor consistência entre os estudos e aparentemente menor efeito em relação à associação entre o crescimento do PC, especialmente ao longo do primeiro ano de vida, e a cognição(127,134).

Dados de uma subamostra do estudo ALSPAC, que incluiu crianças nascidas a termo entre 1991 e 1992, em três distritos de Bristol, Inglaterra, encontrou que o PC ao nascer e o crescimento do PC no primeiro ano de vida foram positivamente associados ao QI total aos 4 anos [beta ajustado 2,41 (IC95%:1,31;3,50) e 1,97 (IC95%:0,68;3,26), respectivamente]. O crescimento do PC entre 1 e 4 anos, por sua vez, não foi associado ao desfecho(128). Quando investigado o QI aos 8 anos como desfecho, somente o crescimento do PC no primeiro ano de vida foi identificado como preditor, com aumento de um desvio padrão no período, condicionado à medida anterior, correspondendo ao aumento em 1,56 na pontuação do QI total aos 8 anos

(128). Esses achados são reforçados por um estudo com dados da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004, que identificou o PC menor do que -2 desvios padrão para idade em qualquer um dos acompanhamentos ao longo do primeiro ano de vida como importante preditor para baixo QI aos seis anos, associado a um aumento de 2,5 vezes na chance de apresentar um escore Z do QI total menor do que -1(120). Após ajuste, houve redução da magnitude da associação, mas permanência da significância estatística [RO 1,7(IC95%:1,2;2,4)].

Entre os estudos que incluíram a população geral e preencheram os critérios mínimos de qualidade determinados por essa revisão, somente um avaliou o desfecho na vida adulta, conduzido na Suécia por meio de dados dos registros de nascimentos e posterior avaliação durante o alistamento militar. Enquanto indivíduos com PC pequeno para idade gestacional apresentaram aumento em 28% da chance de desempenho cognitivo subnormal aos 18 anos, aqueles com PC grande apresentaram redução de 16% na chance de desenvolver o desfecho, em relação ao grupo com PC adequado, entre -2 e +2 desvios-padrão(117). Entretanto, alguns dados apontam para a não linearidade e um possível

padrão em “U” da associação, com novo aumento do risco no extremo superior do PC. Estudo também conduzido na Suécia, com população bastante semelhante e mesma medida da habilidade intelectual, encontrou que indivíduos com PC maior do que o percentil 98 para idade apresentaram chance 32% maior de apresentar desempenho cognitivo subnormal no alistamento militar (71); não foi realizada análise com controle para fatores de confusão.

Performance escolar

Somente dois entre os estudos que avaliaram performance escolar na população geral atingiram os critérios mínimos de qualidade definidos por essa revisão, e ambos encontraram associação positiva entre PC ao nascer e o desfecho entre 8-15 anos (92,107).

O primeiro, baseado em dados secundários do Registro Médico Dinamarquês de Nascimentos e em um programa nacional de testes realizado em escolas públicas entre o segundo e o oitavo ano, com grande tamanho de amostra, encontrou que o grupo com PC mais do que dois desvios padrão abaixo da média apresentou pontuações menores tanto em leitura quanto em matemática (beta entre -0,12 e -0,15), enquanto o grupo de PC maior do que dois desvios padrão apresentou pontuações maiores do que o grupo controle em ambos os testes (beta entre 0,08 e 0,11). As diferenças reduziram, mas permaneceram estatisticamente significativas após ajuste(92).

O segundo, conduzido na Austrália, investigou o efeito da porcentagem do PC ideal para idade, sexo, altura materna e paridade, com base em neonatos da Austrália Ocidental sem doenças associadas à restrição do crescimento intrauterino, na performance escolar, mensurada por meio de provas de leitura e redação, aplicadas na terceira série(107). Foi conduzido modelo multinível em dois níveis, levando em consideração as características das escolas e incluindo importantes confundidores adicionais, como percentual de peso e comprimento ideal ao nascer. Os resultados demonstraram uma associação positiva entre percentual do PC ideal e desempenho em leitura [beta 0,46 (IC95%:0,27;0,64)] e escrita [beta 0,37(IC95%:0,14;0,60)].

Escolaridade Atingida

Nenhum dos estudos que investigou a associação entre PC e escolaridade atingida contemplou os critérios de qualidade definidos. Esse desfecho foi avaliado na Coorte de Nascimentos de Nova Deli, e os resultados apontaram para uma associação bruta positiva entre o PC mensurado em diferentes períodos entre o nascimento e os 11 anos de vida e a escolaridade em anos de estudo. Nenhuma das associações, entretanto, manteve significância estatística após o ajuste, mesmo que escolaridade ou QI materno não tenham sido incluídos como covariáveis no modelo(149). É importante ressaltar que a amostra final analisada representa uma fração pequena da população investigada na coorte original (N=8030), e os efeitos dessa perda foram avaliados somente em relação aos indivíduos que apresentavam informação quanto à escolaridade atingida (N=1526). Somado a isso, a quantidade de dados faltantes é elevada – somente 558 participantes apresentaram dados completos. Mesmo com a utilização de estratégias de imputação – inclusive para o PC, é difícil acreditar que as perdas tenham sido não diferenciais, aumentando o risco de viés de seleção.

Um segundo estudo, incluiu amostra representativa das crianças em idade escolar matriculadas na primeira série do ensino fundamental na Região Metropolitana do Chile em 1987, e avaliou a associação entre o PC e escolaridade atingida em 1998, quando os participantes deveriam se formar no ensino médio. Regressão logística foi realizada para diferentes formas de dicotomização do desfecho: evadido *versus* não evadido: RO 2,317(IC95%:1,196;4,490); evadido *versus* atrasado: 2,130(IC95%:1,049;4,325); e evadido *versus* graduado: 2,766(IC95%:1,349;5,671). É

plausível supor que as medidas de efeito encontradas estejam subestimadas, uma vez que o modelo incluiu ajuste para capacidade intelectual e performance escolar, dois importantes mediadores na associação de interesse(109).

Emprego

Estudo conduzido na Suécia que incluiu indivíduos nascidos no Hospital Universitário de Uppsala entre 1915 e 1929, ainda residentes na Suécia em 1960, quando rastreados por meio de um número de identificação pessoal, investigou a associação entre PC ao nascer, performance escolar por meio das notas obtidas entre 9 e 10 anos, e prestígio ocupacional

associado à ocupação mais longa na vida adulta por meio da *Standard International Occupational Prestige Scale*(98). Um escore Z do PC menor do que -1 foi associado à redução pequena na performance escolar [beta ajustado: -0,097(IC95%:-0,157; -0,037)] e no prestígio ocupacional [beta ajustado: - 1,551 (IC95%:-2,484; -0,619)]; para um escore Z do PC maior do que 1, não foi identificada associação. Adicionalmente, foram realizadas análises de interação e de mediação, considerando performance escolar como *proxy* do efeito do QI no prestígio ocupacional. Na primeira, não foi encontrada evidência de interação entre PC e origem social ao nascer na performance escolar ($p = 0,14$) ou prestígio ocupacional ($p=0,59$); na última, foi observado que um quarto do efeito total do PC no prestígio ocupacional foi mediado pelas notas do ensino fundamental(98). O estudo, entretanto, possui algumas limitações: as associações não são ajustadas para escolaridade ou QI materno, importantes confundidores da associação, e a medida de origem social ao nascer é dicotomizada (vantagem ou desvantagem socioeconômica), com importante risco de confusão residual, podendo comprometer também a análise de interação.

O outro estudo que avaliou *status* de emprego como desfecho incluiu uma amostra composta por alunos do ensino médio destros, nascidos a termo, que frequentaram escolas públicas e privadas nas regiões mais ricas e mais pobres dos municípios da região metropolitana do Chile, formada a partir de dois grupos: o grupo 1, com $QI > 120$, e Grupo 2, com $QI < 100$, ambos com razão 1:1 de nível socioeconômico (alto e baixo) e sexo(22). O desfecho foi definido como *status de trabalho*, mas avalia também a escolaridade atingida seis anos após a conclusão do ensino médio: a média do PC foi maior no grupo de estudantes em universidades, seguido pelo grupo de estudantes de institutos técnicos, desempregados e trabalhadores sem escolaridade ($p < 0.01$). O estudo, porém, apresenta importantes limitações: foram apresentadas somente análises bivariadas, sem controle para confusão; não foi calculada uma medida de efeito e, pela forma como foi selecionada, a amostra é de difícil interpretação e não representativa de nenhuma população, além de não ser capaz de eliminar o viés por confundimento.

Crianças com Prematuridade ou Pequenos para idade gestacional

Dois estudos conduzidos na Austrália, com amostras representativas de crianças com prematuridade extrema, entre 23 e 27 semanas de idade gestacional, nascidas no estado de Victoria em diferentes períodos, encontraram associações positivas entre a variação do PC nos primeiros dois anos de vida e o QI aos oito anos, mensurado pela Escala Weschsler de inteligência para crianças(99,100). A variação do PC em um escore Z nesse período foi associado a um aumento de 0,39 desvios-padrão no QI total após ajuste(99). Não foi encontrada associação entre o PC ao nascer ou seu crescimento entre dois e oito anos, e o desfecho. Destaca-se o elevado risco de viés de sobrevivência inerente aos estudos que investigam uma população com elevado risco de mortalidade: da coorte original de um dos estudos, somente 56% da amostra sobreviveu até os oito anos de idade; a ausência de descrição desse grupo dificulta a estimativa da magnitude e direção do viés (100). Outro estudo que incluiu crianças com menos de 32 semanas de idade gestacional, conduzido na Índia, encontrou associação positiva e fraca entre o PC ao nascer e alguns dos testes da avaliação Kaufman em crianças entre nove e 10 anos (83).

Adicionalmente, uma grande coorte que incluiu homens nascidos na Suécia entre 1973 e 1981, e avaliou o desempenho intelectual por meio de um teste realizado no alistamento militar, aos 18 anos, estratificou as análises conforme a idade gestacional ao nascer (118). Um PC ao nascer mais do que dois desvios-padrão abaixo da média foi associado a um aumento na chance de baixo desempenho intelectual em ambos os grupos, porém com maior força de associação em prematuros [RO 1.89 (IC95%:1.36;2.62)] do que em crianças nascidas a termo [RO 1.24 (IC95%:1.16;1.33)]; um PC ao nascer maior do que dois desvios-padrão, por sua vez, foi associado à redução em 14% na chance de baixo desempenho intelectual em indivíduos nascidos à termo. Tendência semelhante foi observada no grupo pré-termo, porém sem atingir significância estatística. O uso de dados de rotina tanto para exposição quanto desfecho aumenta a probabilidade de erro de informação não diferencial; se presente, porém, o viés será conservador, no sentido de subestimar a força da associação encontrada(118).

Em relação à performance acadêmica em prematuros, a associação não parece tão clara: dois estudos encontraram associações entre o crescimento do PC nos dois primeiros anos de vida e desempenho em leitura e ortografia aos 8 anos, mas não em matemática (99,100), enquanto outro estudo encontrou associação do PC ao nascer com matemática, mas não com

leitura, porém no sentido oposto ao esperado, com maior PC associado a menores pontuações aos 8 anos(33). Embora não tenham investigado a presença de hidrocefalia nos participantes do estudo, os autores discutem a possibilidade dessa patologia justificar a associação encontrada: resultados de estudos anteriores demonstraram associação entre hidrocefalia e piores desfechos acadêmicos em crianças com muito baixo peso ao nascer(33).

Quanto às crianças pequenas para idade gestacional, um estudo francês incluiu indivíduos nascidos a termo, porém com peso ou comprimento ao nascer menor que o percentil três para idade, e avaliou a associação entre PC ao nascer e performance escolar entre 16 e 24 anos(95). Na análise bruta, um PC mais do que dois desvios padrão abaixo da média aumentou em 2.2 ($p=0,04$) a chance de ingresso tardio na escola secundária (12 anos ou mais), e em 2.3 ($p=0,05$) a chance de não aprovação no exame final do ensino médio, com perda da significância estatística após ajuste. O estudo apresentou baixa taxa de acompanhamento (50,7% dos sobreviventes), com não respondentes apresentando menor nível educacional e *status* socioeconômico do que os respondentes, mas sem diferença quanto ao PC ao nascer. Nenhum dos estudos que utilizou exclusivamente os critérios de baixo peso ao nascer para seleção da amostra atingiu os critérios mínimos de qualidade, possivelmente porque definir a amostra pela idade gestacional e não pelo peso ao nascer evita a sobreamostragem de crianças com restrição do crescimento intrauterino.

Estudos com Gêmeos

Os estudos realizados com gêmeos, além de investigarem uma população relativamente pouco estudada, permitem o aumento da inferência causal à medida que controlam para fatores genéticos e ambientais compartilhados ao realizar análises intrapares, sob ônus de redução do poder estatístico ao incluírem em suas análises os pares discordantes.

Um estudo que utilizou dados do *Minnesota Center for Twin and Family Research*, incluindo pares de gêmeos monozigóticos e dizigóticos do mesmo sexo nascidos em Minnesota entre 1972 e 1984, investigou a associação transversal entre PC e QI aos 11 ou 17 anos(138). No total da amostra, o aumento de um desvio-padrão no PC foi associado a um aumento em 0.172 desvios-padrão na escala Wechsler de inteligência; ao incluir altura e peso como covariáveis, o coeficiente reduziu, mas manteve significância estatística (beta: 0,148, $p<0,0001$). Em dizigóticos, a associação foi positiva aos 11 (beta: 0,219 $p=0,00005$) e aos 17

anos (beta 0,209 $p=0,05$), enquanto em monozigóticos, o PC foi associado à inteligência somente aos 11 anos (beta 0,150 $p=0,002$), com menor força de associação em relação aos dizigóticos da mesma faixa etária(138).

Um segundo estudo incluiu 36 pares de gêmeares monozigóticos nascidos na rede hospitalar da cidade de Porto Alegre, entre 2000 e 2002, localizados a partir de dados derivados do Sistema Brasileiro de Informações sobre Nascidos Vivos, recrutados entre 12 e 42 meses(154). Assim, as medidas do PC ao nascer, mas não entre 12-42 meses, foram oriundas de dados secundários, resultando em maior probabilidade de erro não diferencial e potencialmente justificando a ausência de efeito encontrado entre o crescimento intrauterino e a cognição na adolescência; o PC entre 12-42 meses, por sua vez, não foi significativamente associado ao desfecho na análise interpares [beta 2,28 (IC95%:-0,60; 5,15)], mas apresentou associação na análise intrapares, com o aumento de um centímetro no PC em relação ao par representando um aumento de 3,20 (IC95%: 1,06; 5,34) no MDI da escala de Bayley II (154). Tais achados reforçam a causalidade da associação, uma vez que a medida de efeito obtida foi ajustada para fatores genéticos e ambientais compartilhados entre os pares, dificilmente avaliados em outros estudos.

Outras variáveis relacionadas à associação de interesse

Amamentação

A amamentação é um preditor de inteligência consolidado na literatura, com evidência de efeito dose resposta tanto para a duração, quanto para consumo exclusivo nos primeiros seis meses de vida(120,134,166). Neste contexto, vários estudos incluíram a amamentação no ajuste da associação de interesse (55,63,112,120,134), sem considerar, entretanto, um modelo conceitual para guiar as análises. Embora não seja propriamente um mediador na associação, uma vez que é pouco plausível que o PC determine o *status* de amamentação na população geral, a amamentação não deveria ser incluída no modelo de ajuste caso sua mensuração tenha ocorrido temporalmente após a medida do PC. Foi o caso de um estudo conduzido na Inglaterra, que identificou que o desempenho em um teste de função cognitiva aos nove anos estava relacionado ao PC atual e aos nove meses, mas não ao PC ao nascer, após ajuste para uma série de variáveis, incluindo duração da amamentação (até um mês, de um a quatro meses e maior do que quatro meses)

(127). Essa abordagem está correta para associação entre PC aos nove meses ou nove anos e o desfecho, mas por ter ocorrido após o nascimento, não deveria ter sido incluída no modelo que traz o PC ao nascer como exposição. Outros estudos encontraram associação positiva entre PC ao nascer e cognição, mesmo após inclusão da amamentação no modelo de ajuste(63,112,120,128); neste caso, é possível que as medidas de efeito encontradas estejam subestimadas.

Estímulo

Entre os estudos incluídos nesta revisão, três buscaram mensurar a qualidade e a quantidade de estímulo e suporte disponíveis para a criança no ambiente domiciliar, por meio da aplicação de escalas(116,128,140). Lira e colaboradores, em um estudo conduzido no estado de Pernambuco, Brasil, utilizaram uma versão do *Caldwell Home Inventory*, modificada para as condições culturais e socioeconômicas locais, aos 12 meses e aos oito anos(140). O instrumento foi aplicado por uma entrevistadora às mães, em casa e na presença da criança, e abrangeu os seguintes tópicos: materiais lúdicos, atividades lúdicas das mães com a criança, segurança e atratividade do lar, viagens para fora de casa, punições e restrições e capacidade de resposta emocional e verbal da mãe ao filho. Outro estudo, conduzido na Austrália, aplicou o *Home Screening Questionnaire* aos 18 meses, uma versão simplificada e de menor custo do mesmo instrumento, preenchida pelos pais, sem necessidade de visita domiciliar ou da presença da criança(116), capaz de identificar entre 81% e 86% dos ambientes considerados preocupantes pelo *HOME Inventory*. Estudo inglês com dados da coorte ALSPAC, por sua vez, avaliou o comportamento parental aos dois anos, por meio de um questionário autoaplicado que avalia a frequência com que os pais: deixam a criança brincar com tintas, lama ou objetos bagunçados; deixam a criança usar objetos para construir torres ou outras criações, cantam para a criança, leem histórias para a criança, elogiam a criança, beijam ou acariciam a criança, gritam com a criança, dão um tapa na criança, vão a um parque ou *playground* com a criança, fazem uma refeição com a criança e deixam a criança fazer muito barulho (por exemplo, cantar ou bater panelas). Adicionalmente, um estudo avaliou a variável “número de dias em que alguém leu para a criança na última semana” como *proxy* para estímulo aos 5 anos (159), sendo essa positivamente associada à cognição aos 10 anos na análise ajustada ($p<0,001$).

Em todos os estudos acima, a mensuração de estímulo foi incluída no modelo como um fator de confusão, com o potencial de acarretar problema semelhante ao descrito para amamentação quando considerado o PC ao nascer como exposição. Entretanto, todos os estudos encontraram associação positiva entre PC e cognição (128,140,159), mesmo que com pequena magnitude da medida de efeito(116). Cabe ressaltar que nenhum deles avaliou o estímulo como modificador de efeito da associação entre PC e o desfecho. Em prematuros extremos, porém, parece haver interação entre crescimento do PC da primeira semana de vida e a data equivalente ao termo, e educação materna, com análise estratificada mostrando maior força de associação no grupo das mães com educação menor que ensino terciário (116). Sabe-se, ainda, que a escolaridade materna está relacionada com a qualidade do estímulo ofertado à criança (167). Neste contexto, a identificação do estímulo domiciliar como um modificador de efeito na associação de interesse, se comprovada, pode justificar intervenções em período crítico visando mitigar os efeitos negativos do PC pequeno para idade no capital humano.

Outros fatores de confusão

Entre os outros fatores de confusão abordados pelos estudos selecionados, destacam-se variáveis maternas: idade(83,114,117,134), altura(83,131), IMC(80,106,125), paridade(83,88,90,92,107,114,117,118,120,127,128,131,134), tabagismo(63,90,92,114,120,134,161), hipertensão arterial(63,92) e diabetes na gestação(92), doença psiquiátrica(92) ou humor deprimido pós-parto(127,128); e do participante do estudo: cor da pele(33,63,120), peso(33,107,117,131,154) e estatura (17,107,118,120,134).

Embora o peso e a estatura reflitam uma dimensão diferente do crescimento do que a expressa pelo PC(3), as três medidas estão altamente correlacionadas, e os autores adotaram diferentes estratégias para lidar com essa questão nas análises. Camargo-Figuera e colaboradores investigaram o papel de diferentes medidas antropométricas na cognição aos seis anos, porém mantiveram somente déficit de estatura para idade e déficit de PC para idade no modelo final, com o último predizendo melhor o desfecho(168). Estratégia semelhante foi adotada por outros estudos, que controlaram por estatura(17,117) ou peso(33,131). Alguns estudos, entretanto, mantiveram ambas as variáveis no modelo de ajuste, mensuradas em um (107,134) ou mais momentos ao longo do ciclo vital (118). Essa última abordagem, especialmente, pode levar a problemas de multicolinearidade, uma vez que o crescimento é

correlacionado ao longo do tempo. O uso de técnicas analíticas apropriadas, incluindo estimativa de mínimos quadrados e modelagem de equações estruturais, é uma alternativa para lidar com essa questão(131).

1.3 JUSTIFICATIVA

Apesar das limitações inerentes da sua mensuração, os efeitos da inteligência ao longo do ciclo vital são bastante consolidados na literatura, tendo se identificado que mesmo pequenas diferenças no QI representam importantes implicações sociais, com associação positiva com desempenho acadêmico na infância, sucesso no emprego e renda na vida adulta(6,126), e negativa com desfechos de saúde, como morbidade e mortalidade(126). Esses indicadores fazem parte do conceito de capital humano(8), área que tem atraído crescente interesse considerando a relevância que apresenta para o desenvolvimento do indivíduo e da sociedade a qual este pertence.

Nesse contexto, evidências sugerem que o PC, e particularmente sua variação durante o primeiro ano de vida, está positivamente associado à inteligência na infância(120,127) e na vida adulta (117). Essa associação parece derivar da correlação observada entre o PC e o tamanho do cérebro(160), apenas ligeiramente menor do que a correlação encontrada por estudos que avaliaram o volume cerebral por meio de ressonância magnética(160). Considerando os períodos sensíveis para o crescimento e desenvolvimento do cérebro na primeira infância, identificar as crianças sob maior risco de apresentarem menor capital humano por meio de um método simples, rápido e de baixo custo(4) é de grande relevância.

Apesar do grande número de artigos incluídos na revisão sistemática deste projeto, poucos estudos realizaram controle para fatores de confusão considerados fundamentais na associação de interesse(128), como nível socioeconômico e escolaridade materna. Além disso, foram raros os estudos que consideraram um modelo conceitual na análise, levando frequentemente a um modelo de ajuste inadequado incluindo mediadores, tais como cognição ou desempenho escolar mensurados entre a exposição e o desfecho(109,140), ou variáveis como amamentação e estímulo que, se coletadas em períodos após a medida do PC, podem “roubar” parte do efeito total sobre o desfecho(120,128).

Além disso, foram identificadas importantes lacunas na literatura, as quais o presente projeto busca preencher:

- Investigar a associação entre o PC e a inteligência em longo prazo, mensurada por escala validada, por meio de dados primários. Entre os estudos que preencheram os

critérios mínimos de qualidade determinados, somente dois avaliaram o desfecho na vida adulta, ambos realizados com a mesma amostra e conduzidos a partir de dados secundários, com risco de aumento do erro de medida(117,118);

- Investigar outros desfechos relacionados ao capital humano como escolaridade atingida, emprego – por meio da variável NEET (*Not in education, employment or training*) – e renda. Poucos estudos avaliaram escolaridade e emprego, todos com importantes limitações relacionadas a elevada proporção de dados faltantes(149), falta de ajuste para importantes confundidores(22,98,149), e ajuste para mediadores(22). Nenhum estudo avaliou renda como desfecho.
- Ampliar o ajuste para ampla gama de fatores de confusão relacionados à restrição do crescimento intrauterino e pouco estudados neste contexto, tais como hipertensão arterial, diabetes, anemia e infecção na gestação, além de incluir as variáveis tabagismo e uso de álcool na gestação de modo a considerar seu efeito- dose resposta, reduzindo a potencial confusão residual;
- Determinar se há interação entre o PC e nível socioeconômico e se a exposição a um ambiente rico em cuidado responsivo e oportunidades de aprendizado na infância é capaz de moderar a associação de interesse. A primeira foi investigada em um único estudo, que não encontrou modificação de efeito, mas que utilizou dados secundários e incluiu no modelo a variável classe social ao nascer em sua forma dicotômica, sujeito à perda de informação(98). A variável relacionada ao estímulo, por sua vez, foi estudada somente como fator de confusão, e não como modificador de efeito.

Caso a associação de interesse seja confirmada, demonstrar que um ambiente favorável ao aprendizado é capaz de modificar favoravelmente essa associação, tem grande relevância em termos de saúde pública. No cenário de um país de baixa e média renda, onde muitas crianças estão em risco de não atingir seu potencial de desenvolvimento devido às adversidades iniciais, incluindo pobreza, problemas de saúde e nutrição(1), o estudo desses fatores ganha ainda maior importância.

1.4 MARCO TEÓRICO

Estudos mostram que o funcionamento cognitivo, uma das áreas mais comumente afetadas no neurodesenvolvimento(56), está positivamente associado a competências sociais e acadêmicas em crianças pequenas(4). Dificuldades escolares podem ser observadas também em crianças com QI normal, provavelmente como consequência de disfunções em áreas não exploradas pelas escalas de avaliação da inteligência global, incluindo problemas de comportamento(56). Ainda assim, sabe-se que a pontuação obtida nessas escalas está associada a efeitos em longo prazo, com mesmo pequeno aumento no QI representando grandes impactos em termos de escolaridade atingida, sucesso no emprego e renda na vida adulta(6). A investigação desses indicadores, incluídos no conceito de capital humano(8), tem atraído crescente interesse dada a relevância que apresentam em nível do indivíduo e da sociedade a que este pertence.

Nesse contexto, evidências oriundas de estudos de coorte sugerem que o PC constitui importante preditor de performance escolar(92,107) e inteligência na infância(17,120,127) e na vida adulta(117). A causalidade da associação é reforçada por estudo de randomização mendeliana que utilizou 10 polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) como variáveis instrumentais, e encontrou que o aumento de um desvio padrão no PC infantil estava associado a um aumento em 0,14 pontos nos testes de inteligência(169). No entanto, o comprimento e o peso ao nascer não foram associados com o desfecho, o que pode indicar que o desenvolvimento do cérebro, em vez do crescimento geral, é responsável pelo desenvolvimento da inteligência. A correlação entre PC e tamanho do cérebro já foi demonstrada(160) e apenas ligeiramente menor do que a encontrada em estudos que avaliaram medidas detalhadas do volume da substância cinzenta e branca, por meio de ressonância magnética(160). Os mecanismos biológicos que ligam o crescimento com a função cognitiva não são bem conhecidos, mas o fator de crescimento semelhante à insulina tipo um (IGF-1), mediador dos efeitos do hormônio do crescimento (GH) e de importância bem estabelecida para o crescimento somático, parece ter um papel central também no crescimento do cérebro, tendo sido detectado nas regiões do órgão responsáveis pelo aprendizado e memória(130,131). Adicionalmente, associação positiva foi observada entre os níveis séricos de IGF-1 e inteligência aos sete e oito anos de idade(134).

Evidências sugerem que o crescimento pós-natal do PC prediz melhor o QI do que o crescimento fetal(124), e que o crescimento ao longo do primeiro ano de vida, por sua vez, é mais relevante do que o crescimento nos anos subsequentes(126). Além disso, é importante considerar que a associação entre PC e inteligência não parece ser linear(124): dados apontam para maior força de associação no extremo inferior da distribuição(17), com PC mais que dois desvios-padrão abaixo da média representando maior chance de declínio cognitivo(120), ganhos adicionais de inteligência com aumento progressivo do PC (117), embora em menor magnitude, e novo aumento da chance de declínio cognitivo no extremo superior da medida, quando o PC assume valores maiores do que três desvios-padrão acima da média(71).

Considerando o exposto acima e entendendo a associação do PC com a inteligência e os outros desfechos de interesse como um processo complexo, sujeito à ação de importantes fatores de confusão, e com potenciais períodos sensíveis para intervenção, foi proposto um modelo conceitual hierárquico, em 11 níveis, representado na **Figura 3**.

Em um nível mais distal, encontram-se as variáveis sociodemográficas, antropométricas e de QI parentais. Resultados de seis grandes coortes de base populacional de cinco países de baixa e média renda demonstram que os efeitos da adversidade precoce, especialmente relacionada à pobreza, são em sua maior parte persistentes, causando importantes lacunas na saúde e capital humano(170). Estudo conduzido por Wells e colaboradores, por sua vez, encontrou que o baixo capital materno, definido como altura menor do que o terceiro tercil, IMC pré-gestacional menor que 21, educação menor do que seis anos completos e renda menor do que três salários mínimos, foi associado a baixo peso ao nascer, menor estatura final e menor probabilidade de estar na escola para a prole feminina(171), sugerindo que as adversidades não somente persistem ao longo do ciclo vital, mas também formam ciclos intergeracionais de desvantagem. Considerando especificamente a inteligência, achados demonstram que uma elevada proporção da variância do QI é explicada pela educação dos pais e QI materno(124). Adicionalmente, o crescimento do PC tende a ser maior em crianças cujas mães apresentam maior escolaridade ou classes sociais mais elevadas(128), e em filhos de pais com maior altura, peso e PC, com ênfase para o PC materno, sugerindo forte influência intrauterina e genética(17).

No segundo nível, encontram-se as variáveis relacionadas à gestação. Quanto à paridade, foram observadas associações em sentidos opostos conforme o desfecho, com primiparidade

representado um aumento em 80% na chance de apresentar PC pequeno ao nascer(172), e paridade de três ou mais associada a um aumento em 3.5 vezes na chance de déficit cognitivo aos seis anos(120). Em relação à morbidade gestacional, estudos estimam que as doenças infecciosas fetais estejam presentes em 10 a 15% dos casos de restrição do crescimento intrauterino (RCIU), particularmente as causadas por rubéola, citomegalovírus, varicela zoster e *Toxoplasma gondii*(173). Outros fatores de risco bem estabelecidos são gestações múltiplas, com 15-30% dos casos evoluindo para RCIU, doença hipertensiva, anemia severa e diabetes mellitus insulínica com vasculopatia(173). Entretanto, níveis elevados de glicemia no início da gestação, relacionados ao diagnóstico de diabetes gestacional, foram associados à redução do PC no meio da gestação, mas ao aumento do PC no final da gestação e ao nascer(174). O tabaco, principal causa prevenível de RCIU(173), se relaciona não somente à redução do PC, com evidência de efeito dose-resposta, como também ao aumento do risco de desfechos cognitivos na infância(175). O consumo de álcool também se relaciona à RCIU(173), mas parece ter um efeito mais específico no desenvolvimento do sistema nervoso central. Embora não haja nível seguro para o consumo e o dano causado pelo álcool possa ocorrer em qualquer período da gestação, estudos sugerem efeito dose resposta e maior vulnerabilidade para exposição entre a quarta e a décima semana(176). As médias de PC, volume cerebral e QI em crianças e adolescentes foram significativamente menores no grupo de exposição pré-natal ao álcool do que no grupo controle(177). Por fim, mas não menos importante, a desnutrição crônica anterior à gestação pode levar tanto à prematuridade quanto à RCIU, com aumento da mortalidade em 400% durante o primeiro ano de vida(173). Nesse contexto, é fundamental diferenciar os conceitos de RCIU e prematuridade, ambos contemplados no terceiro nível do modelo conceitual proposto.

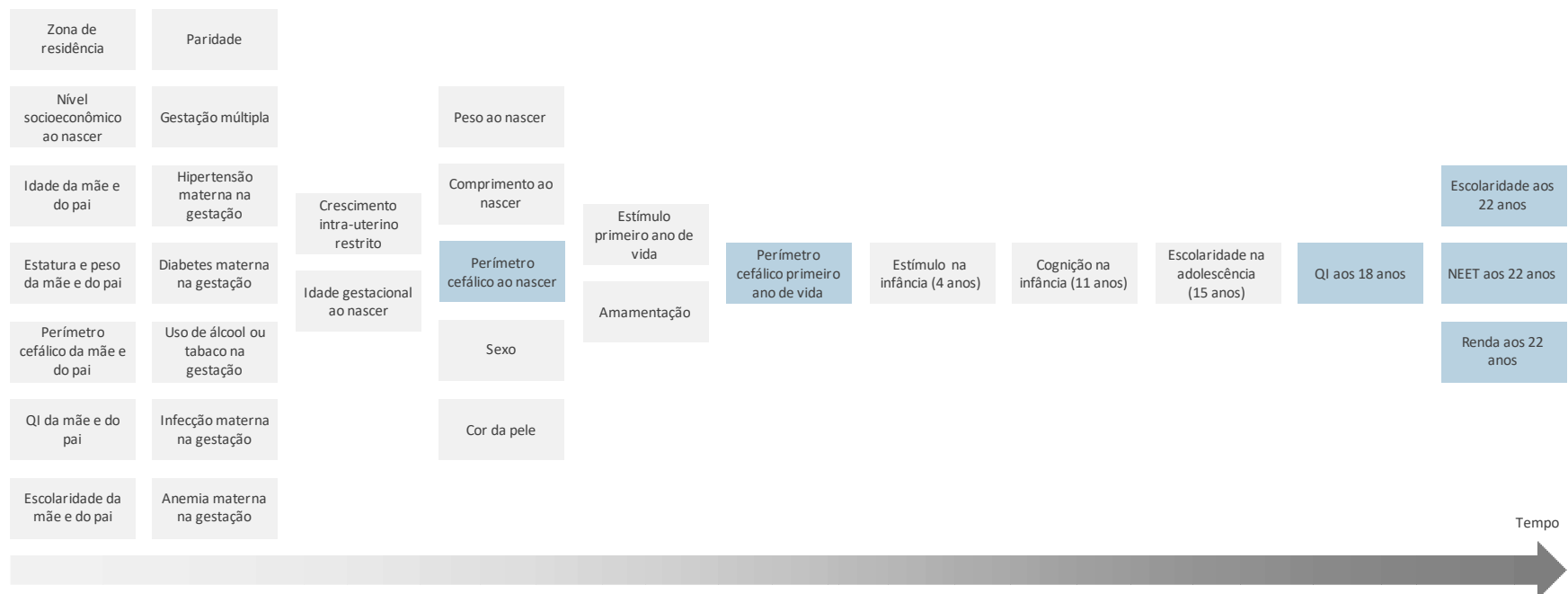


Figura 3. Modelo teórico da associação entre perímetro cefálico e capital humano

A RCIU ocorre quando o potencial genético de crescimento não é atingido no útero como consequência da ação de fatores maternos, fetais ou placentários, sendo geralmente definido como peso fetal estimado ou circunferência abdominal menor que o percentil 10 para a idade gestacional(173). Na RCIU assimétrica, que representa de 70-80% dos casos, o crescimento do cérebro tende a ser preservado por mecanismos de centralização fetal, que priorizam o desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC). Entretanto, se essa resposta compensatória falha, ocorre a RCIU simétrica, onde não só o peso, mas também o crescimento pré-natal do PC é afetado (173). A restrição exclusiva do crescimento da cabeça parece advir de outros mecanismos fisiopatológicos relacionados à exposição a infecções, drogas, químicos e altos níveis de radiação, com ações específicas na angiogênese cerebral, liberação de neurotransmissores, e sinaptogênese(69). Independentemente, o PC parece ser o principal preditor de prognóstico neurológico(173), com RCIU simétrica associado à deficiência cognitiva moderada e severa [RO 1,65 (IC95%:1,01;2,71) e RO 2,61(IC95%: 1,46;4,68)] e restrição exclusiva do crescimento do PC associada à deficiência cognitiva severa [RO 2,07 (IC95%:1,15;3,74)].

A prematuridade, por sua vez, é definida como o nascimento que ocorre antes das 37 semanas completas de idade gestacional. Recém-nascidos prematuros, especialmente aqueles muito prematuros ou com prematuridade extrema (idade gestacional ao nascer menor de 32 e 28 semanas, respectivamente), apresentam um alto risco de hemorragia intracraniana e lesões em substância branca, associadas à redução de volume cerebral e da função cognitiva na infância e adolescência. Assim, um PC pequeno para a idade gestacional em prematuros tem maior probabilidade de estar associado ao desenvolvimento cerebral patológico e de representar um maior impacto no desempenho intelectual posterior do que em crianças nascidas a termo (118).

O quarto nível compreende as variáveis relacionadas ao nascimento. Como já discutido, peso e comprimento ao nascer estão correlacionados ao PC, porém correspondem a diferentes dimensões do crescimento(169). Todas essas medidas apresentam diferenças conforme o sexo, de modo que as curvas de crescimento propostas pelas principais organizações são estratificadas para essa variável(165). Apesar dos meninos apresentarem maior risco de atraso no desenvolvimento e déficit cognitivo do que as meninas(120,170), no sul da Ásia e na África Ocidental e Central, eles apresentam maior probabilidade de completar a escola primária(170).

Esses achados apontam para as desigualdades encontradas, entre outros fatores, nas práticas de criação dos filhos, particularmente em comunidades onde as representações culturais são marcadamente segregadas por sexo(136). Em relação à cor da pele, filhos de pais de cor da pele não branca apresentaram maior chance de déficit cognitivo aos seis anos(120). Da mesma forma, essa relação não deve ser interpretada como causal, mas sim, como um marcador de risco social que sofre influência de uma série de variáveis não medidas como qualidade de vida, acesso a serviços de saúde, atenção recebida na escola, e experiência de discriminação sofrida nesses ambientes(120).

O quinto nível é formado pelas variáveis que atuam ao longo do primeiro ano de vida, período em que o volume cerebral mais do que dobra(4) e que parece melhor predizer a inteligência na infância(127). O efeito da amamentação no capital humano é bem consolidado na literatura, com evidência de associação positiva entre duração total da amamentação e do período em que a criança foi predominantemente amamentada com QI, escolaridade atingida e renda aos 30 anos (166). Um possível mecanismo biológico capaz de explicar esses efeitos é a presença no leite materno de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa (LC-PUFAs), tais como o ácido docosa- hexaenóico (DHA), importante componente da membrana de células do SNC e da retina(178). Evidências de estudos em animais e humanos sugerem que o DHA influencie o desenvolvimento cognitivo de várias formas, incluindo biogênese de membranas celulares, manutenção da fluidez celular, neurogênese, neurotransmissão e proteção contra o estresse oxidativo(178). Somado a isso, dados sugerem que crianças expostas à amamentação exclusiva apresentam taxas mais rápidas de crescimento do PC ao longo do primeiro mês de vida do que crianças parcialmente amamentadas ou não amamentadas(140), diferença que parece persistir entre o primeiro e o quinto ano de vida(179). Assim, o crescimento do PC parece ser um importante mediador na associação entre PC e inteligência.

A qualidade e a quantidade de estímulo e suporte disponíveis para a criança no ambiente domiciliar é outro importante fator capaz de alterar o curso do desenvolvimento(167). Dados sugerem que a exposição ao cuidado responsivo e a oportunidade de aprendizado se relacione a um aumento no QI, mas não está claro se essa associação é parcialmente mediada pelo crescimento do cérebro(128). Postula-se, no entanto, que o período sensível a esses efeitos se estenda ao longo da infância e possivelmente até adolescência, sugerindo o envolvimento de outros mecanismos

(167). Nesse contexto, foi identificada forte associação entre estímulo e cognição entre seis e 12 meses em crianças com baixo peso ao nascer, mas não no grupo controle

(180). Da mesma forma, outro estudo encontrou que a associação entre adversidades precoces, cuja definição incluiu as variáveis renda e aglomeração do domicílio, escolaridade, estatura, idade e saúde mental maternas, baixo peso ao nascer, prematuridade e baixa estatura para idade aos 12 meses, e QI na adolescência, foi moderada pela exposição a um ambiente rico em estímulo entre dois e quatro anos (167).

Em relação aos desfechos, análise de mediação com dados de quatro coortes de países de baixa e média renda sugere que a capacidade cognitiva do adulto é mais bem explicada pela capacidade cognitiva inicial do que pelo crescimento somático. A escolaridade também demonstrou impacto positivo no desenvolvimento cognitivo, sendo ainda o QI na infância importante preditor da escolaridade atingida(181). Postula-se, no entanto, que as associações entre PC e emprego – representado pela variável NEET (*Not in education, employment or training*), e PC e renda sejam majoritariamente mediadas pela cognição na vida adulta(166).

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 Objetivo Geral

- Avaliar a associação entre PC e inteligência, escolaridade, renda e emprego na Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas

1.5.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a associação entre PC ao nascer, aos seis e aos 12 meses e o QI aos 18 anos de idade;
- Avaliar a associação entre PC ao nascer e a escolaridade aos 22 anos;
- Avaliar a associação entre PC ao nascer e a variável *Not in education, employment or training* (NEET) aos 22 anos;
- Avaliar a associação entre PC ao nascer e a renda individual aos 22 anos, entre os indivíduos empregados no momento da entrevista;
- Determinar se as medidas de efeito da associação de interesse diferem no grupo de crianças em desvantagem, considerando o nível socioeconômico, peso ao nascer, prematuridade e sexo;
- Determinar se o cuidado responsivo e oportunidades de aprendizado em idade pré- escolar são capazes de moderar o efeito das associações de interesse, por meio do instrumento EC-HOME, aplicado em uma subamostra da coorte aos 4 anos de idade.

1.6 HIPÓTESES

- O PC será positivamente associado ao QI aos 18 anos nos diferentes momentos em que foi mensurado, porém a força de associação será maior para o PC aos 6 e 12 meses do que para o PC ao nascer;
- O PC ao nascer será positivamente associado à escolaridade aos 22 anos;
- Crianças com menor PC ao nascer apresentarão maior risco de não estarem estudando, empregadas ou em treinamento aos 22 anos;
- Entre os indivíduos que encontrarem-se empregados aos 22 anos, o PC será positivamente associado à renda;
- A medida de efeito da associação de interesse será maior nas crianças com menor nível socioeconômico, baixo peso ao nascer, em prematuros e nas meninas;
- Na subamostra avaliada, a associação entre PC ao nascer e no primeiro ano de vida e QI será moderada pela exposição a um ambiente rico em cuidado responsivo e oportunidades de aprendizado aos quatro anos de idade.

1.7 MÉTODOS

1.7.1 Delineamento do estudo

Este projeto utilizará dados da Coorte de Nascimentos de 1993 da cidade de Pelotas, RS, que constitui um estudo de caráter observacional, longitudinal e prospectivo. Serão considerados todos os acompanhamentos realizados até o momento, com foco nos acompanhamentos perinatal, aos 6 e 12 meses, aos 4, 18 e 22 anos. As visitas dos 6 meses, 12 meses e 4 anos foram realizadas com uma subamostra da coorte.

1.7.2 População em estudo

Indivíduos nascidos vivos na zona urbana da cidade de Pelotas no ano de 1993, cujas mães residiam no local.

1.7.3 Critérios de inclusão

Indivíduos vivos aos 18 ou 22 anos de idade (conforme o desfecho avaliado), pertencentes à Coorte de Nascimentos de 1993 da cidade de Pelotas, RS.

1.7.4 Critérios de exclusão

Indivíduos com impossibilidade física ou mental para responder aos questionários.

1.7.5 Acompanhamentos da Coorte de 1993

Logística

Entre primeiro de janeiro e 31 de dezembro de 1993, foram realizadas visitas diárias às cinco maternidades da cidade de Pelotas, sendo localizados 5265 nascidos vivos de mulheres morando na zona urbana no período. Destes, 5249 aceitaram participar do estudo. Informações demográficas, socioeconômicas, reprodutivas,

comportamentais, de assistência médica e morbidade da família foram coletadas por meio de questionário padronizado aplicado às mães dos recém-nascidos, assim como dados antropométricos da mãe e da criança.

Subamostras dos participantes foram visitadas quando eles completaram um, três, seis e 12 meses, e quatro, seis e nove anos de idade. Já aos 11, 15, 18 e 22 anos, buscou-se acompanhar todos os membros da coorte. Na **Tabela 2**, estão apresentados o número de participantes elegíveis, o número de entrevistados e a taxa de seguimento, excluindo os óbitos do denominador, para os principais acompanhamentos incluídos neste projeto. As subamostras dos seis meses, 12 meses e 4 anos buscaram recrutar todos os participantes nascidos com baixo peso e uma amostra aleatória de 20% do restante.

Tabela 2. Descrição dos acompanhamentos perinatal, aos 6, 12 meses, 4, 18 e 22 anos da Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas.

Acompanhamento	Perinatal	6 meses	12 meses	4 anos	18 anos	22 anos
Elegíveis (N)	5265	1460	1460	1460	5265	5265
Óbitos (N)			116		164	193
Entrevistados (N)	5249	1414	1363	1273	4106	3810
Taxa (%)	99,7	96,8	93,4	87,2	81,4	76,3

1.7.6 Variáveis coletadas

Nos acompanhamentos da Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas uma ampla gama de variáveis foi coletada. A **Tabela 3** descreve as principais variáveis obtidas nos acompanhamentos perinatal, aos 4, 18 e 22 anos de idade, que serão os acompanhamentos centrais avaliados neste projeto.

Tabela 3. Principais variáveis coletadas nos acompanhamentos perinatal, aos 6, 12 meses, 4, 8 e 22 anos de idade da Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas

Acompanhamento	Principais variáveis coletadas
Perinatal	Situação socioeconômica, dados demográficos, história reprodutiva materna, hábitos da mãe, morbidade e trabalho maternos, assistência ao parto e pré-natal, condições de nascimento, dados antropométricos da mãe e da criança
6 e 12 meses	Hábitos alimentares, crescimento e morbidade; uso de chupetas e desmame precoce; desenvolvimento psicomotor, incluindo o Teste de Denver II; dados antropométricos da criança
4 anos	Situação socioeconômica, variáveis demográficas, características ambientais, utilização de serviços de saúde e morbidade, desenvolvimento nutricional e psicológico, cuidado com a criança, dados antropométricos da criança
18 anos	Saúde mental, composição corporal (DXA, pletismografia, <i>Photonic scanner</i> , peso, circunferência da cintura, dobras cutâneas tricipital e subescapular, deutério, músculo adutor do polegar), fatores de risco para DCNT (fumo, consumo de álcool, dieta, atividade física objetiva e subjetivamente, comportamento sedentário, violência, pressão arterial, função pulmonar, ultrassom da carótida e coleta sanguínea), capital humano (situação socioeconômica, estado civil, escolaridade, emprego, história reprodutiva, altura, quociente de inteligência e qualidade de vida).
22 anos	Questionário: escolaridade alcançada, emprego e salário, composição familiar, renda familiar, fraturas, saúde auto-relatada, Autopercepção da saúde bucal, imagem corporal, acidentes, tabagismo, álcool, atividade física, morbidades e hospitalizações, uso de serviços de saúde e medicamentos, filhos, situação conjugal, multimorbidade parental, uso de mídias sociais, plano de saúde, alimentação; Confidencial: eventos estressores, violência, uso de drogas ilícitas, contracepção, aborto, número de parceiros sexuais; Entrevista psicológica; Exame físico e outros exames: Dados antropométricos, <i>Photonic scanner</i> , pressão arterial, onda de velocidade do pulso aórtico, dinamometria, acelerometria, espirometria, capacidade de difusão CO, DXA, densidade óssea, <i>Bodpod</i> , DNA (sangue), glicose, perfil lipídico, ácido úrico, função renal e hepática, hormônios, PCR, homocisteína, fibrinogênio

1.7.7 Operacionalização das variáveis

Variáveis Dependentes

Como desfechos do estudo serão utilizadas variáveis relacionadas ao capital humano, coletadas nos acompanhamentos dos 18 e 22 anos de idade:

- QI aos 18 anos, avaliado por meio de quatro subtestes da Escala de inteligência *Wechsler* para adultos (WAIS III): semelhanças, conclusão de imagens, aritmética e codificação de

símbolos. O escore WAIS-III foi adaptado e padronizado para o Brasil e normalizado para análise;

- Escolaridade atingida aos 22 anos, em anos completos de estudo;
- *Not in education, employment or training (NEET)* aos 22 anos, variável dicotômica criada a partir de duas variáveis que perguntaram se o jovem estava atualmente matriculado em programa de educação/treinamento ou empregado. O indivíduo que respondeu “não” para ambas as perguntas foi definido como *NEET*;
- Renda, aos 22 anos, definida como a renda mensal em reais recebida no último mês. Esta análise será restrita aos indivíduos que estavam empregados no momento da entrevista.

Variáveis Independentes

Exposições

Como exposição será utilizado o PC ao nascer, medido pela equipe de pesquisa com fita métrica inelástica e precisão de 1mm. Para isso, a fita foi posicionada ao nível da protuberância occipital externa, sendo passada sob o pavilhão auricular, com realização da leitura na linha média da região frontal do recém-nascido após afastamento do cabelo, se necessário. Será utilizado ainda o PC avaliado nos acompanhamentos realizados com seis e doze meses de idade, porém esta variável está disponível somente para uma subamostra da coorte.

Covariáveis

Outras variáveis independentes serão utilizadas nas análises do presente projeto e encontram-se descritas no **Quadro 3**.

Quadro 3. Variáveis independentes que serão utilizadas nas análises dos artigos

Variável	Acompanhamento	Classificação	Operacionalização
Sexo	Perinatal	Dicotômica	Sexo masculino e sexo feminino
Cor da pele	15 anos	Categórica	Branca, parda, preta, indígena, amarela
Peso ao nascer	Perinatal	Numérica contínua	Peso ao nascer em gramas
Comprimento ao nascer	Perinatal	Numérica contínua	Comprimento ao nascer em centímetros
Idade gestacional ao nascer	Perinatal	Numérica discreta	Idade gestacional em semanas a partir da data da última menstruação
Renda familiar	Perinatal	Categórica	Quintis de renda familiar
Idade de mãe	Perinatal	Numérica discreta	Idade da mãe em anos
Escolaridade da mãe	Perinatal	Numérica discreta	Anos completos de estudo da mãe
Altura da mãe	Perinatal	Numérica contínua	Altura da mãe em centímetros
Fumo da mãe durante a gestação	Perinatal	Numérica discreta	Número médio de cigarros fumados por dia
Uso de álcool durante a gestação	Perinatal	Categórica	Não/ Consumo leve a moderado/ consumo pesado, definido como consumo mais de uma vez ao dia e mais de uma vez por semana
Hipertensão arterial	Perinatal	Dicotômica	Sim/Não
Diabetes mellitus	Perinatal	Dicotômica	Sim/Não
Infecção na gestação	Perinatal	Dicotômica	Sim/Não
Anemia	Perinatal	Dicotômica	Sim/Não
EC-HOME	4 anos	Numérica discreta	Instrumento de 55 itens de avaliação dicotômica

O *Early Childhood Home Observation for Measurement of the Environment* (EC-HOME) é um instrumento desenhado para medir quanti e qualitativamente o suporte de estímulo e a estrutura disponível para o desenvolvimento de uma criança em seu ambiente domiciliar. É composto por 55 itens categorizados em 0 ou 1 quando ausentes ou presentes, respectivamente, conforme observado por examinadores treinados ou reportado pelas mães das crianças. Inclui as subescalas de aprendizado (“a criança é ajudada a aprender sobre formas e tamanhos em casa”), de linguagem (“o cuidador canta para a criança diariamente”) e de cuidado responsivo, que avalia as inteirações criança-cuidador

(“Mãe ou pai se dirigem a criança ao menos duas vezes durante a visita”). Essa escala foi aplicada em uma subamostra de 632 indivíduos, aos quatro anos de idade, e será investigada como possível modificador de efeito na associação de interesse.

1.7.8 Cálculo de poder

Foi calculado o poder para as principais associações a serem investigadas neste projeto, por meio do *software* OpenEpi. Em todos os cálculos, o grupo exposto foi definido como um escore Z mais que dois desvios-padrão abaixo da média, considerando as curvas propostas pela OMS, e foi estimada uma prevalência de exposição de 10%; foi considerado um intervalo de confiança de 95%.

Para o artigo 2, foram estimados:

- Um poder de 89% para encontrar uma diferença de médias de 2.5 pontos no QI, considerando um tamanho de amostra de 4106 e um desvio padrão de 15 nos dois grupos;
- Um poder de 85% para encontrar uma diferença de médias de 0.6 anos de escolaridade completos, considerando um tamanho de amostra de 3810 e um desvio padrão de 4 nos dois grupos;
- Um poder de 98% para encontrar um RR de 1,5 para não estar empregado, estudando ou em treinamento, considerando um tamanho de amostra de 3810, e um risco de apresentar o desfecho de 27% no grupo exposto e de 18% no grupo não exposto;
- Um poder de 99% para encontrar uma diferença de médias de 300 reais na renda individual mensal, considerando um tamanho de amostra de 2402 (participantes que estavam empregados no acompanhamento dos 22 anos) e um desvio padrão de 1000 nos dois grupos;

Para o artigo 3, considerou-se como exposição o grupo que apresentou PC mais do que dois desvios padrão abaixo da média em qualquer momento ao longo do primeiro ano de vida, e como desfecho, um escore Z de QI mais de um ponto abaixo da média; foi estimado um poder de 80% para encontrar um RR de 2, considerando um tamanho de amostra de 547, e um risco de apresentar o desfecho de 30% no grupo exposto e de 15% no grupo não exposto. É importante considerar que o PC será inicialmente

explorado como variável contínua, evitando a perda de informação oriunda da dicotomização da exposição, e potencialmente aumentando o poder das associações.

1.7.9 Trabalho de campo

Para o subprojeto perinatal, buscou-se recrutar todas as mulheres que tiveram filhos nas cinco maternidades da cidade entre primeiro de janeiro a 31 de dezembro de 1993. As maternidades eram visitadas diariamente. Durante o ano, cada entrevistador examinou crianças em todas as cinco maternidades, visando evitar que vícios pessoais de determinados entrevistadores viessem a comprometer os dados coletados em dado hospital. Na entrevista inicial, foram coletas informações detalhadas referentes ao endereço atual e como encontrá-lo, local de trabalho dos pais, endereço de parentes próximos e telefones para contato, sendo atualizados a cada novo acompanhamento.

A fim de avaliar a evolução das crianças ao longo do primeiro ano de vida, subamostras foram selecionadas para acompanhamento no primeiro mês e aos três, seis e 12 meses de idade. Para o acompanhamento do primeiro e terceiro meses, realizou-se sorteio sistemático de 655 crianças (13% da amostra) a partir de uma listagem por ordem de dia de nascimento, sendo selecionada uma quota mensal de aproximadamente 55 crianças. No sexto e décimo segundo meses, além das crianças mencionadas, buscou-se visitar todas as crianças com baixo peso ao nascer e uma quota adicional de 32 crianças sorteadas a cada mês. Aos quatro anos, buscou-se acompanhar novamente a subamostra examinada aos 12 meses de idade.

Para o acompanhamento dos 11 anos, buscou-se visitar a coorte inteira. Estratégia multifacetada foi adotada para localizar os adolescentes nascidos em 1993, incluindo realização de censo escolar, com visita às 97 escolas públicas e privadas da cidade, censo na cidade, com visita a cerca de 98 mil domicílios da zona urbana de Pelotas, busca pelos endereços e contatos registrados nos acompanhamentos anteriores do estudo, entrega de *folders* informativos e ampla divulgação na mídia, verificação dos registros hospitalares e do Sistema Único de Saúde, e acompanhamento de mortalidade. Aos 15, 18 e 22 anos, buscou-se acompanhar novamente toda a coorte. Estratégias adicionais utilizadas foram buscas em redes sociais e, aos 18 anos, identificação de participantes durante o alistamento militar.

Antes do início de cada trabalho de campo, foram realizadas reuniões entre os pesquisadores da Coorte de 1993 e doutorandos responsáveis pelo acompanhamento, visando organização da logística, preparação e testagem dos instrumentos. Para todos os acompanhamentos, realizou-se recrutamento de pessoal para o trabalho de campo. De maneira geral, a equipe de pesquisa realizava uma pré-seleção de entrevistadoras que, após treinamento ministrado pelos pesquisadores e doutorandos, eram selecionadas para o trabalho de campo. A partir do acompanhamento dos 15 anos, além de responderem aos questionários, os participantes passaram por exames adicionais. Assim, medidoras foram também recrutadas e treinadas para realização de medidas específicas, como avaliação da composição corporal por DXA, pletismografia e Photonic scanner, ultrassom da carótida e coleta sanguínea.

À exceção do projeto perinatal, realizado na maternidade, as entrevistas eram realizadas no domicílio dos participantes. Para o acompanhamento dos 15 anos, uma “Central de Medidas” foi instalada no segundo andar do Centro de Pesquisas em Saúde Amílcar Gigante e os participantes, após a entrevista domiciliar, eram encaminhados para esse local para realização de algumas medidas. Por fim, para os acompanhamentos dos 18 anos e 22 anos, todo o trabalho de campo (entrevistas e exames) foi realizado no Centro de Pesquisas em Saúde Amílcar Gigante, mediante agendamento das visitas. A duração média do trabalho de campo desses três acompanhamentos foi de aproximadamente oito meses cada um.

Os relatórios dos trabalhos de campo da Coorte de 1993, com descrição detalhada nas atividades e procedimentos realizados em cada etapa do estudo, estão disponíveis em: <http://epidemio-ufpel.org.br>

Novo acompanhamento da Coorte de 1993 está previsto para 2023/2024, aos 30 anos, de cujo trabalho de campo esta doutoranda fará parte. Por questões logísticas, entretanto, as variáveis coletadas neste novo acompanhamento provavelmente não serão utilizadas no presente projeto.

1.7.10 Controle de qualidade

Diferentes estratégias são utilizadas para garantir a qualidade dos dados coletados nos acompanhamentos das coortes de Pelotas. De maneira geral, os principais procedimentos utilizados na Coorte de 1993 foram: treinamento e aplicação de questionários padronizados e pré-testados em estudos piloto, treinamento de medidas antropométricas e do manejo dos

equipamentos, com calibração periódica dos mesmos, repetição de 5 a 10% das entrevistas e mensurações pelo supervisor do trabalho de campo, digitação dupla e checagem periódica de consistência dos dados.

1.7.11 Plano de análise

Para os artigos 2 e 3, primeiramente será realizada a análise descritiva das variáveis. Para as variáveis contínuas, será verificada a sua distribuição e, quando apresentarem simetria, serão descritas por média e desvio-padrão. Caso apresentem distribuição assimétrica, serão descritas por mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas serão descritas por meio de frequências absolutas e relativas e seus respectivos intervalos de confiança (IC95%).

Para o Artigo 2, serão incluídos todos os participantes da Coorte de 1993 com dados para o PC ao nascer e ao menos um dos desfechos, uma vez que as análises para cada desfecho serão realizadas separadamente. Para os desfechos contínuos (QI, escolaridade e renda), será realizada regressão linear, para obtenção dos betas bruto e ajustado; para lidar com a potencial não-linearidade das associações entre PC e os desfechos, será considerada a inclusão de termos quadráticos para o PC; a exposição será também explorada como variável categórica, onde serão investigados os pontos de corte de dois e três desvios padrão, abaixo e acima da média. Para o desfecho dicotômico (NEET), será realizada regressão logística, para obtenção das razões de *odds* bruta e ajustada. Todos os modelos de regressão serão realizados com base em modelo conceitual hierárquico, com ajuste para as covariáveis do mesmo nível e dos níveis superiores; serão mantidas no modelo final as que atingirem um valor de p menor que 0,20.

Para o Artigo 3, será incluída a subamostra da Coorte de 1993 com informação para o PC ao nascer, aos seis e 12 meses, para a variável EC-HOME aos quatro anos e para o QI aos 18 anos. Além do PC ao nascer, será calculado o crescimento entre dois pontos, condicionado para a medida anterior. Após análise bivariada entre as variáveis independentes e o desfecho, será conduzida análise multivariada com base em modelo conceitual hierárquico, com ajuste para as covariáveis do mesmo nível e dos níveis superiores, sendo mantidas no modelo final as que atingirem um valor de p menor que 0,20. Da mesma forma, será considerada a realização de regressão linear, com possível inclusão de termo quadrático do PC ou categorização da variável exposição, ou regressão logística, por meio da dicotomização do desfecho (escore z do QI menor do que -1 desvio-padrão). Adicionalmente, será incluído um

termo de interação entre o PC e a variável EC-HOME na regressão. Independentemente do resultado do teste formal de interação, as análises serão estratificadas conforme o nível de estímulo no ambiente, categorizado em baixo (<-2 desvios padrão), médio (entre -2 e $+2$ desvios padrão) e alto ($>+2$ desvios padrão). As análises do artigo 3 incluirão a variável de ponderação considerando a sobreamostragem para baixo peso ao nascer.

As análises serão realizadas no *software* Stata versão 15.1 (StataCorp, College Station, Texas, USA), e os gráficos no *software* R. Será adotado um nível de significância de 0,05.

1.8 ASPECTOS ÉTICOS

Todos os projetos referentes aos acompanhamentos realizados na Coorte de 1993 foram previamente aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, estando o protocolo mais recente aprovado sob o nº 1.250.366. Os participantes (ou responsáveis legais quando os participantes eram menores de 18 anos) assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes das coletas.

Uma vez que o presente projeto utilizará dados de acompanhamentos anteriores da Coorte de 1993, já revisados sob pressupostos éticos, não necessitará ~~se~~ submetido a um Comitê de Ética. A confidencialidade dos dados será garantida.

1.9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo possuirá algumas limitações. A mensuração do PC, embora realizada pela equipe de pesquisa após treinamento e com precisão de um milímetro, está sujeita a erro de medida. Entretanto, se presente, o erro será não diferencial, podendo subestimar a medida de efeito, mas não criar uma associação espúria. A medida do PC está disponível aos seis e 12 meses de idade, permitindo investigar o efeito do crescimento do perímetro cefálico e a presença de período crítico ao longo do primeiro ano de vida. Essas medidas, porém, assim como o instrumento EC-HOME, coletado aos quatro anos, estão disponíveis apenas para uma subamostra da coorte (N=632), com redução de poder para a investigação dessas associações.

Quanto aos potenciais confundidores, uma importante limitação ao presente estudo é a indisponibilidade de informação referente ao QI materno. Como *proxy*, será utilizada a escolaridade materna. Em relação aos desfechos, a maior limitação advém da idade na qual será avaliada a renda (22 anos), que não reflete a renda média ou a renda máxima atingida durante a vida adulta, especialmente entre jovens que se encontram em estudo ou treinamento. Assim, tais análises serão restritas ao grupo de jovens empregados no momento do acompanhamento, uma vez que, em caso contrário, a renda familiar ou ABEP não refletiria o capital humano atingido pelo jovem. Se disponíveis em tempo para a realização das análises do artigo, será utilizada a renda mensal aos 30 anos de idade, com redução das limitações acima descritas.

1.10 DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS

Está prevista a divulgação dos resultados por meio de publicação de artigos científicos em periódicos nacionais e/ou internacionais e pela imprensa local, por meio de nota ao jornal local e pelo site do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da UFPel.

1.11 FINANCIAMENTO

A Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas foi criada e conduzida pelo Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, com colaboração da Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO) e apoio financeiro da Comunidade Econômica Europeia. Para os acompanhamentos posteriores, os pesquisadores contaram com financiamento de diversas instituições, como: *Wellcome Trust*; Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes); Programa Nacional para Centros de Excelência; Conselho Nacional de Pesquisa; Ministério da Saúde do Brasil; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS). Uma vez que este projeto utilizará dados já coletados, não será necessário financiamento extra.

1.12 CRONOGRAMA

O cronograma deste projeto está apresentado no **Quadro 4**.

Quadro 4. Cronograma do projeto

Atividades	2021		2022		2023		2024	
	Semestres							
	1	2	1	2	1	2	1	2
Disciplinas								
Revisão da literatura								
Defesa do projeto								
Trabalho de campo								
Estágio no exterior								
Análise de dados								
Redação dos artigos								
Elaboração da tese								
Defesa da tese								

O estágio doutoral no exterior está previsto para ser realizado na Universidade de Oxford, Inglaterra, no Departamento de Pediatria, na área de Desenvolvimento do Cérebro Humano, sob orientação da professora Rebecca Slater.

1.13 REFERÊNCIAS

1. Victora CG de OMHPBMSR. Worldwide timing of growth faltering: revisiting implications for interventions. *Pediatrics*. 2010;125(3):473–80.
2. Thompson RA NC. Developmental science and the media. Early brain development. . *Am Psychol* . 2001;56(1):5–15.
3. Deary IJ PLJW. The neuroscience of human intelligence differences. . *Nat Rev Neurosci*. 2010;11:201–11.
4. Dupont C, Castellanos-Ryan N, Séguin JR, Muckle G, Simard MN, Shapiro GD, et al. The Predictive Value of Head Circumference Growth during the First Year of Life on Early Child Traits. *Sci Rep*. 2018 Jun;8(1):9828.
5. Camargo-Figuera FA, Barros AJD, Santos IS, Matijasevich A, Barros FC. Early life determinants of low IQ at age 6 in children from the 2004 Pelotas Birth Cohort: A predictive approach. *BMC Pediatr*. 2014 Dec 16;14(1).
6. Batty GD, Deary IJ. Early life intelligence and adult health. *BMJ*. 2004;329(7466):585–6.
7. Flensburg-Madsen T, Eriksen HLF, Mortensen EL. Early life predictors of intelligence in young adulthood and middle age. *PLoS One*. 2020 Jan 1;15(1).
8. Nandi A BJBS et al. The human capital and productivity benefits of early childhood nutritional interventions. *Child and adolescent health and development 3rd edn* Washington DC: The International Bank for Reconstruction and Development/ The World Bank. 2017;385–402.
9. Eriksen HLF, Kesmodel US, Underbjerg M, Kilburn TR, Bertrand J, Mortensen EL. Predictors of intelligence at the age of 5: Family, pregnancy and birth characteristics, postnatal influences, and postnatal growth. *PLoS One*. 2013 Nov 13;8(11).
10. Black MM, WSP, FLCH, ACT, DAM, LC, GMS. Early childhood development coming of age: science through the life course. *The Lancet*. 2017;389(10064):77–90.
11. Prado EL LLCKBKKJSAH. Do effects of early life interventions on linear growth correspond to effects on neurobehavioural development? A systematic review and meta-analysis. . *Lancet Glob Health* . 2019;7:1398–413.
12. Walker SP CSVHMGMS. Early childhood stimulation benefits adult competence and reduces violent behavior. . *Pediatrics*. 2011;127:849–57.
13. Kirkegaard H, Möller S, Wu C, Häggström J, Olsen SF, Olsen J, et al. Associations of birth size, infancy, and childhood growth with intelligence quotient at 5 years of age: A Danish cohort study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2020 Jul 1;112(1):96–105.
14. Rushton JP. Cranial Size and IQ in Asian Americans From Birth to Age Seven. 1994;
15. Boynton PL, Herbert KG. CORRELATIONAL ANALYSES OF THE INFLUENCE OF BASAL CHRONOLOGICAL AGE ON IQ RELATIONSHIPS TO SPECIFIED ANTHROPOMETRIC MEASUREMENTS. Vol. 14, *Human Biology*. 1942.
16. Hickey L, Burnett A, Spittle AJ, Roberts G, Anderson P, Lee K, et al. Extreme prematurity, growth and neurodevelopment at 8 years: A cohort study. *Arch Dis Child*. 2021 Feb 1;106(2):160–6.
17. Koshy B, Srinivasan M, Murugan TP, Bose A, Christudoss P, Mohan VR, et al. Association between head circumference at two years and second and fifth year cognition. *BMC Pediatr*. 2021 Feb;21(1):74.

18. Nicolaou L, Ahmed T, Bhutta ZA, Bessong P, Kosek M, Lima AAM, et al. Factors associated with head circumference and indices of cognitive development in early childhood. *BMJ Glob Health*. 2020 Oct 28;5(10).
19. Scharf RJ, Rogawski ET, Murray-Kolb LE, Maphula A, Svensen E, Tofail F, et al. Early childhood growth and cognitive outcomes: Findings from the MAL-ED study. *Matern Child Nutr*. 2018 Jul 1;14(3).
20. Ivanovic DM, Leiva BP, Castro CG, Olivares MG, Jansana JMM, Castro VG, et al. Brain development parameters and intelligence in Chilean high school graduates. *Intelligence*. 2004;32(5):461–79.
21. Ivanovic DM, Leiva BP, Pérez HT, Olivares MG, Díaz NS, Urrutia MSC, et al. Head size and intelligence, learning, nutritional status and brain development. *Head, IQ, learning, nutrition and brain. Neuropsychologia*. 2004;42(8):1118–31.
22. Ivanovic DM, Pérez HT, Leiva BP, Díaz NS, Leyton BD, Almagià AAF, et al. Neuropsychological Parameters Affecting the Academic Aptitude Test (AAT) Achievement at the End of High School in 1996 and Their Impact on Job Status in 2002: A Multifactorial Approach in a Follow-up Study. In: *Focus on neuropsychology research*. Ivanovic, Daniza M.: Loma Linda University, School of Public Health, CA, US, inta8@abello.dic.uchile.cl: Nova Science Publishers; 2006. p. 103–40.
23. Ivanovic DM, Ibaceta C v, Correa PB, Orellana YZ, Calderón PM, Morales GI, et al. Brain development and scholastic achievement in the Education Quality Measurement System tests in Chilean school-aged children. *Pediatr Res*. 2014 Mar;75(3):464–70.
24. Ivanovic DM, Valenzuela RB, Almagià AF, Barrera CR, Arancibia VC, Larraín CG, et al. Impact of anthropometric nutritional parameters on the university selection test in Chile: A multifactorial approach. *Nutrition*. 2019 Jan;57:74–83.
25. Caputo D v, Taub HB, Goldstein KM, Smith N, Dalack JD, Pursner A N D Richard M Silberstein JP. *@ Perceprual and Motor Sk111s*. Vol. 37. 1974.
26. Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T. Intellectual and Psychological Performance in Males Born Small for Gestational Age With and Without Catch- Up Growth. 2001.
27. Roberts G, Bellinger D, McCormick MC. A cumulative risk factor model for early identification of academic difficulties in premature and low birth weight infants. *Matern Child Health J*. 2007 Mar;11(2):161–72.
28. Gross SJ, Kosmetatos N, Grimes CT, Williams ML. Newborn Head Size and Neurological Status Predictors of Growth and Development of Low Birth Weight Infants [Internet]. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/>
29. Lorenz JM, Whitaker AH, Feldman JF, Yudkin PL, Shen S, Blond A, et al. Indices of Body and Brain Size at Birth and at the Age of 2 Years: Relations to Cognitive Outcome at the Age of 16 Years in Low Birth Weight Infants [Internet]. Vol. 30, Original Article. 2009. Available from: www.jdbp.org/535
30. Jensen RB, Juul A, Larsen T, Mortensen EL, Greisen G. Cognitive ability in adolescents born small for gestational age: Associations with fetal growth velocity, head circumference and postnatal growth. *Early Hum Dev*. 2015;91(12):755–60.
31. Kitchen WH, Doyle LW, Ford GW, Callanan C, Rickards AL, Kelly E. Very Low Birth Weight and Growth to Age 8 Years II: Head Dimensions and Intelligence [Internet]. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/>

32. Do CHT, Børresen ML, Pedersen FK, Nguyen TT, Nguyen HT, Kruse AY. Poor Head Growth Is Associated with Later Mental Delay among Vietnamese Preterm Infants: A Follow-up Study. *J Trop Pediatr*. 2021 Jan;67(1).
33. Roberts G, Bellinger D, McCormick MC. A cumulative risk factor model for early identification of academic difficulties in premature and low birth weight infants. *Matern Child Health J*. 2007 Mar;11(2):161–72.
34. Raz S, Newman JB, DeBastos AK, Peters BN, Batton DG. Postnatal growth and neuropsychological performance in preterm-birth preschoolers. *Neuropsychology*. 2014;28(2):188–201.
35. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T, Collins CT, Mcphee AJ, Ryan P, et al. Infant Growth Before and After Term: Effects on Neurodevelopment in Preterm Infantse906 ABBREVIATIONS DINO-DHA for the Improvement of Neurodevelopmental Outcome DHA-docosahexaenoic acid BSID-II-Bayley Scales of Infant Development, 2nd Edition MDI-Mental Development Index PDI- Psychomotor Development Index SGA-small for gestational age. Vol. 128, *Pediatrics*. 2011.
36. Yu WH, Wang ST, Chen LW, Lin YC, Huang CC. Effect of first-month head-size growth trajectory on cognitive outcomes in preterm infants. *J Formos Med Assoc*. 2021 Jun;
37. Raghuram K, Yang J, Church PT. Head Growth Trajectory and Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Neonates. Vol. 140, Article PEDIATRICS. 2017.
38. Kuban KCK, Allred EN, O'Shea TM, Paneth N, Westra S, Miller C, et al. Developmental Correlates of Head Circumference at Birth and Two Years in a Cohort of Extremely Low Gestational Age Newborns. *Journal of Pediatrics*. 2009;155(3).
39. Kan E, Roberts G, Anderson PJ, Doyle LW. The association of growth impairment with neurodevelopmental outcome at eight years of age in very preterm children. *Early Hum Dev*. 2008 Jun;84(6):409–16.
40. Leppänen M, Lapinleimu H, Lind A, Matomäki J, Lehtonen L, Haataja L, et al. Antenatal and postnatal growth and 5-year cognitive outcome in very preterm infants. *Pediatrics*. 2014;133(1):63–70.
41. Lidzba K, Rodemann S, Goelz R, Krägeloh-Mann I, Bevot A. Growth in very preterm children: Head growth after discharge is the best independent predictor for cognitive outcome. *Early Hum Dev*. 2016 Dec 1;103:183–8.
42. Larroque B, Bertrais S, Czernichow P, Léger J. School Difficulties in 20-Year-Olds Who Were Born Small for Gestational Age at Term in a Regional Cohort Study. 2001.
43. Fattal-Valevski A, Toledano-Alhadeif H, Leitner Y, Geva R, Eshel R, Harel S. Growth patterns in children with intrauterine growth retardation and their correlation to neurocognitive development. *J Child Neurol*. 2009;24(7):846–51.
44. Ochiai M, Nakayama H, Sato K, Iida K, Hikino S, Ohga S, et al. Head circumference and long-term outcome in small-for-gestational age infants. *J Perinat Med*. 2008;36(4):341–7.
45. Frisk V, Amsel R, Whyte HEA. The Importance of Head Growth Patterns in Predicting the Cognitive Abilities and Literacy Skills of Small-for-Gestational-Age Children. *Dev Neuropsychol*. 2002 Dec 8;22(3):565–93.
46. Lee JJ, McGue M, Iacono WG, Michael AM, Chabris CF. The causal influence of brain size on human intelligence: Evidence from within-family phenotypic associations and GWAS modeling. *Intelligence*. 2019 Jul 1;75:48–58.
47. Reolon RK, Rotta NT, Agranonik M, Moura Da Silva AA, Goldani MZ. Influence of intrauterine and extrauterine growth on neurodevelopmental outcome of monozygotic

- twins [Internet]. Vol. 41, Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2008. Available from: www.bjournal.com.br
48. Silventoinen K, Iacono WG, Krueger R, McGue M. Genetic and environmental contributions to the association between anthropometric measures and IQ: A study of Minnesota Twins at age 11 and 17. *Behav Genet*. 2012 May;42(3):393–401.
 49. Kroupina MG, Eckerle JK, Fuglestad AJ, Toemen L, Moberg S, Himes JH, et al. Associations between physical growth and general cognitive functioning in international adoptees from Eastern Europe at 30 months post-arrival. *J Neurodev Disord*. 2015 Nov 15;7(1).
 50. Miller L, Chan W, Tirella L, Perrin E. Outcomes of children adopted from Eastern Europe. *Int J Behav Dev*. 2009;33(4):289–98.
 51. Park H, Bothe D, Holsinger, Kirchner HL, Olness K, Mandalaka A. The Impact of Nutritional Status and Longitudinal Recovery of Motor and Cognitive Milestones in Internationally Adopted Children. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8:105–16.
 52. Gale CR, O’Callaghan FJ, Bredow M, Martyn CN. The influence of head growth in fetal life, infancy, and childhood on intelligence at the ages of 4 and 8 years. *Pediatrics*. 2006 Oct;118(4):1486–92.
 53. Pongcharoen T, Ramakrishnan U, DiGirolamo AM, Winichagoon P, Flores R, Singkhornard J, et al. Influence of prenatal and postnatal growth on intellectual functioning in school-aged children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012 May;166(5):411–6.
 54. Caputo D v, Taub HB, Goldstein KM, Smith N, Dalack JD, Pursner A N D Richard M Silberstein JP. An evaluation of various parameters of maturity at birth as predictors of development at one year of life. Vol. 37. 1974.
 55. Han K, Hadjipantelis PZ, Wang JL, Kramer MS, Yang S, Martin RM, et al. Functional principal component analysis for identifying multivariate patterns and archetypes of growth, and their association with long-term cognitive development. *PLoS One*. 2018;13(11):e0207073.
 56. Charkaluk ML, Truffert P, Marchand-Martin L, Mur S, Kaminski M, Ancel PY, et al. Very preterm children free of disability or delay at age 2: predictors of schooling at age 8: a population-based longitudinal study. *Early Hum Dev*. 2011 Apr;87(4):297–302.
 57. Dolk H. The predictive value of microcephaly during the first year of life for mental retardation at seven years. *Dev Med Child Neurol*. 1991 Nov;33(11):974–83.
 58. Camp BW, Broman SH, Nichols PL, Leff M. Maternal and neonatal risk factors for mental retardation: defining the ‘at-risk’ child. *Early Hum Dev*. 1998 Jan;50(2):159–73.
 59. Gampel SB, Nomura Y. Short and Long-Term Effects of Compromised Birth Weight, Head Circumference, and Apgar Scores on Neuropsychological Development. *J Psychol Abnorm Child*. 2014;3(3).
 60. Frisk V, Amsel R, Whyte HEA. The importance of head growth patterns in predicting the cognitive abilities and literacy skills of small-for-gestational-age children. *Dev Neuropsychol*. 2002;22(3):565–93.
 61. Gross SJ, Kosmetatos N, Grimes CT, Williams ML. Newborn head size and neurological status. Predictors of growth and development of low birth weight infants. *Am J Dis Child*. 1978 Aug;132(8):753–6.

62. Koller H, Lawson K, Rose SA, Wallace I, McCarton C. Patterns of cognitive development in very low birth weight children during the first six years of life. *Pediatrics*. 1997 Mar;99(3):383–9.
63. Lei X, Zhang Y, Fang F, Wu T, Chen Y, Zhang J. Choosing the Best Newborn Anthropometric Measure Associated With the Risks and Outcomes of Intrauterine Growth Restriction. *Clin Pediatr (Phila)*. 2015 Dec;54(14):1315–21.
64. Lorenz JM, Whitaker AH, Feldman JF, Yudkin PL, Shen S, Blond A, et al. Indices of body and brain size at birth and at the age of 2 years: relations to cognitive outcome at the age of 16 years in low birth weight infants. *J Dev Behav Pediatr*. 2009 Dec;30(6):535–43.
65. Selvanathan T, Guo T, Kwan E, Chau V, Brant R, Synnes AR, et al. Head circumference, total cerebral volume and neurodevelopment in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021 Jul;
66. Stathis SL, O’Callaghan M, Harvey J, Rogers Y. Head circumference in ELBW babies is associated with learning difficulties and cognition but not ADHD in the school- aged child. *Dev Med Child Neurol*. 1999 Jun;41(6):375–80.
67. Raz S, Newman JB, DeBastos AK, Peters BN, Batton DG. Postnatal growth and neuropsychological performance in preterm-birth preschoolers. Vol. 28, *Neuropsychology*. Raz, Sarah: Developmental Neuropsychology Laboratory, the Merrill-Palmer Skillman Institute, Wayne State University, 71 E. Ferry, Detroit, MI, US, 48202, sarahraz@wayne.edu: American Psychological Association; 2014. p. 188–201.
68. Ivanovic DM, Almagià AF, Arancibia VC, Ibaceta C v, Arias VF, Rojas TR, et al. A multifactorial approach of nutritional, intellectual, brain development, cardiovascular risk, socio-economic, demographic and educational variables affecting the scholastic achievement in Chilean students: An eight- year follow-up study. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212279.
69. Guellec I, Marret S, Baud O, Cambonie G, Lapillonne A, Roze JC, et al. Intrauterine Growth Restriction, Head Size at Birth, and Outcome in Very Preterm Infants. *J Pediatr*. 2015 Nov;167(5):975-81.e2.
70. Lewis BA, Aram DM, Horwitz SJ. Language and motor findings in benign megalencephaly. *Percept Mot Skills*. 1989 Jun;68(3 Pt 2):1051–4.
71. Petersson S, Pedersen NL, Schalling M, Lavebratt C. Primary megalencephaly at birth and low intelligence level. *Neurology*. 1999 Oct;53(6):1254–9.
72. Kaufman AS. A short form of the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence. *J Consult Clin Psychol* . 1972;39:361–9.
73. Nascimento E. Adaptation, validation and standardization of the WAIS-III for a Brazilian sample. In: Wechsler D (ed). *WAIS-III: Manual for Administration and Evaluation*. São Paulo, Brazil . House of Psychologist. 2004;
74. Hack M, Breslau N. Very low birth weight infants: effects of brain growth during infancy on intelligence quotient at 3 years of age. *Pediatrics*. 1986 Feb;77(2):196– 202.
75. Kroupina MG, Eckerle JK, Fuglestad AJ, Toemen L, Moberg S, Himes JH, et al. Associations between physical growth and general cognitive functioning in international adoptees from Eastern Europe at 30 months post-arrival. *J Neurodev Disord*. 2015 Nov;7.
76. McCall RB, Meyers EDJ, Hartman J, Roche AF. Developmental changes in head-circumference and mental-performance growth rates: a test of Epstein’s phrenoblysis hypothesis. *Dev Psychobiol*. 1983 Nov;16(6):457–68.

77. Nelson KB, Deutschberger J. Head size at one year as a predictor of four-year IQ. *Dev Med Child Neurol*. 1970 Aug;12(4):487–95.
78. Sandstead HH, Carter JP, House FR, McConnell F, Horton KB, vander Zwag R. Nutritional deficiencies in disadvantaged preschool children. Their relationship to mental development. *Am J Dis Child*. 1971 Jun;121(6):455–63.
79. Thorndike RL. *Manual for the Stanford-Binet intelligence scale*, Boston: Houghton-Mifflin, New York. 1972;
80. Hein S, Reich J, Thuma PE, Grigorenko EL. Physical growth and nonverbal intelligence: associations in Zambia. *J Pediatr*. 2014 Nov;165(5):1017-23.e1.
81. Jaekel J, Sorg C, Baeuml J, Bartmann P, Wolke D. Head Growth and Intelligence from Birth to Adulthood in Very Preterm and Term Born Individuals. *J Int Neuropsychol Soc*. 2019 Jan;25(1):48–56.
82. Lidzba K, Rodemann S, Goelz R, Krägeloh-Mann I, Bevot A. Growth in very preterm children: Head growth after discharge is the best independent predictor for cognitive outcome. *Early Hum Dev*. 2016 Dec;103:183–8.
83. Veena SR, Krishnaveni G v, Wills AK, Kurpad A v, Muthayya S, Hill JC, et al. Association of Birthweight and Head Circumference at Birth to Cognitive Performance in 9-to 10-Year-Old Children in South India: Prospective Birth Cohort Study. *Pediatr Res*. 2010 Apr;67(4):424–9.
84. Batterjee AA, Khaleefa O, Ashaer K, Lynn R. Normative data for IQ, height and head circumference for children in Saudi Arabia. *J Biosoc Sci*. 2013 Jul;45(4):451– 9.
85. Broekman BFP, Chan YH, Chong YS, Quek SC, Fung D, Low YL, et al. The influence of birth size on intelligence in healthy children. *Pediatrics*. 2009 Jun;123(6):e1011- 6.
86. Ivanovic DM, Rodríguez MDPN, Pérez HT, Alvear JA, Almagià AF, Toro TD, et al. Impact of nutritional status at the onset of elementary school on academic aptitude test achievement at the end of high school in a multicausal approach. *Br J Nutr*. 2009 Jul;102(1):142–54.
87. Raven J RJCJ. *Standard Progressive Matrices*. Oxford Psychologists Press, Oxford. 2000;
88. Christian P, Murray-Kolb LE, Tielsch JM, Katz J, LeClerq SC, Khatry SK. Associations between preterm birth, small-for-gestational age, and neonatal morbidity and cognitive function among school-age children in Nepal. *BMC Pediatr*. 2014 Feb;14:58.
89. Bracken BA MR. *Universal Nonverbal Intelligence Test*. Itasca (IL): Riverside. 1998;
90. Ferrer M, Garcia-Esteban R, Iniguez C, Costa O, Fernandez-Somoano A, Rodriguez- Delhi C, et al. Head circumference and child ADHD symptoms and cognitive functioning: results from a large population-based cohort study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019 Mar;28(3):377–88.
91. McCarthy D. *McCarthy Scale of Children's Abilities*. San Antonio, TX: Psychological Corporation. 1972;
92. Bach CC, Henriksen TB, Larsen RT, Aagaard K, Matthiesen NB. Head circumference at birth and school performance: a nationwide cohort study of 536,921 children. *Pediatr Res*. 2020 May;87(6):1112–8.
93. Ivanovic DM, Pérez HT, Olivares MG, Díaz NS, Leyton BD, Ivanovic RM. Scholastic achievement: a multivariate analysis of nutritional, intellectual, socioeconomic, sociocultural, familial, and demographic variables in Chilean school-age children. *Nutrition*. 2004 Oct;20(10):878–89.

94. Sells CJ. Microcephaly in a normal school population. *Pediatrics* [Internet]. 1977 Feb;59(2):262–5. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/59/2/262.long>
95. Larroque B, Bertrais S, Czernichow P, Léger J. School difficulties in 20-year-olds who were born small for gestational age at term in a regional cohort study. *Pediatrics*. 2001 Jul;108(1):111–5.
96. Smith RD. Abnormal head circumference in learning-disabled children. *Dev Med Child Neurol*. 1981 Oct;23(5):626–32.
97. Wright CM, Emond A. Head growth and neurocognitive outcomes. *Pediatrics*. 2015 Jun;135(6):e1393–8.
98. Dekhtyar S, Wang HX, Scott K, Goodman A, Koupil I, Herlitz A. Associations of head circumference at birth with early-life school performance and later-life occupational prestige. *Longit Life Course Stud*. 2015 Jan;6(1):26–42.
99. Hickey L, Burnett A, Spittle AJ, Roberts G, Anderson P, Lee K, et al. Extreme prematurity, growth and neurodevelopment at 8 years: a cohort study. *Arch Dis Child*. 2021 Feb;106(2):160–6.
100. Kan E, Roberts G, Anderson PJ, Doyle LW. The association of growth impairment with neurodevelopmental outcome at eight years of age in very preterm children. *Early Hum Dev*. 2008 Jun;84(6):409–16.
101. Weinberg WA, Dietz SG, Penick EC, McAlister WH. Intelligence, reading achievement, physical size and social class. A study of St. Louis Caucasian boys aged 8-0 to 9-6 years, attending regular schools. *J Pediatr*. 1974 Oct;85(4):482–9.
102. Wilmington DE. Wide Range Achievement Test (3rd ed.). . Wide Range Inc . 1993;
103. Hack M, Breslau N, Weissman B, Aram D, Klein N, Borawski E. Effect of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities at school age. *N Engl J Med*. 1991 Jul;325(4):231–7.
104. Woodcock RW. Woodcock Reading Mastery Tests–Revised. American Guidance Service, Inc. Toronto, Canada: Psycan. 1987;
105. Toro Diaz TA, Almagia Flores AA, Ivanovic Marincovich DM. [Anthropometric assessment and school achievement in school-age children from high school in Valparaíso, Chile]. *Arch Latinoam Nutr*. 1998 Sep;48(3):201–9.
106. Li H, DiGirolamo AM, Barnhart HX, Stein AD, Martorell R. Relative importance of birth size and postnatal growth for women’s educational achievement. *Early Hum Dev*. 2004 Jan;76(1):1–16.
107. Malacova E, Li J, Blair E, Mattes E, de Klerk N, Stanley F. Neighbourhood socioeconomic status and maternal factors at birth as moderators of the association between birth characteristics and school attainment: a population study of children attending government schools in Western Australia. *J Epidemiol Community Health* (1978). 2009 Oct;63(10):842–9.
108. Park H, Bothe D, Holsinger E, Kirchner HL, Olness K, Mandalakas A. The impact of nutritional status and longitudinal recovery of motor and cognitive milestones in internationally adopted children. *Int J Environ Res Public Health*. 2011 Jan;8(1):105–16.
109. Ivanovic D, del P Rodríguez M, Pérez H, Alvear J, Díaz N, Leyton B, et al. Twelve- year follow-up study of the impact of nutritional status at the onset of elementary school on later educational situation of Chilean school-age children. *Eur J Clin Nutr*. 2008 Jan;62(1):18–31.

110. Ganzeboom HBG TD. Internationally comparable measures of occupational status for the 1988 international standard classification of occupations. . Soc Sci Res. 1996;25:201–39.
111. Gale CR, Walton S, Martyn CN. Foetal and postnatal head growth and risk of cognitive decline in old age. Brain. 2003 Oct;126(Pt 10):2273–8.
112. Räikkönen K, Forsén T, Henriksson M, Kajantie E, Heinonen K, Pesonen AK, et al. Growth trajectories and intellectual abilities in young adulthood: The Helsinki Birth Cohort study. Am J Epidemiol. 2009 Aug;170(4):447–55.
113. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). 2013.
114. Alamo-Junquera D, Sunyer J, Iniguez C, Ballester F, Garcia-Esteban R, Forns J, et al. Prenatal head growth and child neuropsychological development at age 14 months. Am J Obstet Gynecol. 2015 May;212(5).
115. Bakhiet SFA, Essa YAS, Dwieb AMM, Elsayed AMA, Sulman ASM, Cheng H, et al. CORRELATIONS BETWEEN INTELLIGENCE, HEAD CIRCUMFERENCE AND HEIGHT: EVIDENCE FROM TWO SAMPLES IN SAUDI ARABIA. J Biosoc Sci. 2017 Mar;49(2):276–80.
116. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T, Collins CT, McPhee AJ, Ryan P, et al. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. Pediatrics. 2015 Oct;128(4):e899-906.
117. Bergvall N, Iliadou A, Tuvemo T, Cnattingius S. Birth characteristics and risk of low intellectual performance in early adulthood: are the associations confounded by socioeconomic factors in adolescence or familial effects? Pediatrics. 2006 Mar;117(3):714–21.
118. Bergvall N, Iliadou A, Johansson S, Tuvemo T, Cnattingius S. Risks for low intellectual performance related to being born small for gestational age are modified by gestational age. Pediatrics. 2006 Mar;117(3):e460-7.
119. Boynton PL, Herbert KG. Correlational analyses of the influence of basal chronological age on IQ relationships to specified anthropometric measurements. Hum Biol. 1942;14:527–31.
120. Camargo-Figuera FA, Barros AJD, Santos IS, Matijasevich A, Barros FC. Early life determinants of low IQ at age 6 in children from the 2004 Pelotas Birth Cohort: a predictive approach. BMC Pediatr. 2014 Dec;14:308.
121. Caputo D v, Taub HB, Goldstein KM, Smith N, Dalack JD, Pursner JP, et al. An evaluation of various parameters of maturity at birth as predictors of development at one year of life. Percept Mot Skills. 1974 Aug;39(1 Pt 2):631–52.
122. Cooke RWI. Perinatal and postnatal factors in very preterm infants and subsequent cognitive and motor abilities. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005 Jan;90(1):F60-3.
123. Cooke RWI. Are there critical periods for brain growth in children born preterm? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006 Jan;91(1):F17-20.
124. Eriksen HLF, Kesmodel US, Underbjerg M, Kilburn TR, Bertrand J, Mortensen EL. Predictors of intelligence at the age of 5: family, pregnancy and birth characteristics, postnatal influences, and postnatal growth. PLoS One. 2013;8(11):e79200.
125. Fattal-Valevski A, Toledano-Alhadeef H, Leitner Y, Geva R, Eshel R, Harel S. Growth patterns in children with intrauterine growth retardation and their correlation to neurocognitive development. J Child Neurol. 2009 Jul;24(7):846–51.

126. Flensburg-Madsen T, Falgreen Eriksen HL, Mortensen EL. Early life predictors of intelligence in young adulthood and middle age. *PLoS One*. 2020;15(1):e0228144.
127. Gale FJ O, KM G, CM L, CN M. Critical periods of brain growth and cognitive function in children. *Brain* [Internet]. 2004 Feb;127(2):321–9. Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=106590324&site=ehost-live>
128. Gale CR, O’Callaghan FJ, Bredow M, Martyn CN. The influence of head growth in fetal life, infancy, and childhood on intelligence at the ages of 4 and 8 years. *Pediatrics*. 2006 Oct;118(4):1486–92.
129. Hack M, Breslau N, Fanaroff AA. Differential effects of intrauterine and postnatal brain growth failure in infants of very low birth weight. *Am J Dis Child*. 1989 Jan;143(1):63–8.
130. Heinonen K, Raikkonen K, Pesonen AK, Kajantie E, Andersson S, Eriksson JG, et al. Prenatal and postnatal growth and cognitive abilities at 56 months of age: A longitudinal study of infants born at term. *Pediatrics*. 2008 May;121(5):E1325–33.
131. Huang C, Martorell R, Ren A, Li Z. Cognition and behavioural development in early childhood: the role of birth weight and postnatal growth. *Int J Epidemiol*. 2013 Feb;42(1):160–71.
132. Jensen RB, Juul A, Larsen T, Mortensen EL, Greisen G. Cognitive ability in adolescents born small for gestational age: Associations with fetal growth velocity, head circumference and postnatal growth. *Early Hum Dev*. 2015 Dec;91(12):755–60.
133. Kim HS, Kim EK, Park HK, Ahn DH, Kim MJ, Lee HJ. Cognitive Outcomes of Children with Very Low Birth Weight at 3 to 5 Years of Age. *J Korean Med Sci*. 2020 Jan;35(1):e4.
134. Kirkegaard H, Möller S, Wu C, Häggström J, Olsen SF, Olsen J, et al. Associations of birth size, infancy, and childhood growth with intelligence quotient at 5 years of age: a Danish cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2020 Jul;112(1):96–105.
135. Kitchen WH, Doyle LW, Ford GW, Callanan C, Rickards AL, Kelly E. Very low birth weight and growth to age 8 years. II: Head dimensions and intelligence. *Am J Dis Child*. 1992 Jan;146(1):46–50.
136. Klein RE, Kagan J, Freeman HE, Yarbrough C, Habicht JP. Is big smart?: The relation of growth to cognition. Vol. 13, *Journal of Health and Social Behavior*. US: American Sociological Assn; 1972. p. 219–25.
137. Kuban KCK, Allred EN, O’Shea TM, Paneth N, Westra S, Miller C, et al. Developmental correlates of head circumference at birth and two years in a cohort of extremely low gestational age newborns. *J Pediatr*. 2009 Sep;155(3):343–4.
138. Lee JJ, McGue M, Iacono WG, Michael AM, Chabris CF. The causal influence of brain size on human intelligence: Evidence from within-family phenotypic associations and GWAS modeling. *Intelligence*. 2019;75:48–58.
139. Leppanen M, Lapinleimu H, Lind A, Matomaki J, Lehtonen L, Haataja L, et al. Antenatal and Postnatal Growth and 5-Year Cognitive Outcome in Very Preterm Infants. *Pediatrics*. 2014 Jan;133(1):63–70.
140. Lira PIC, Eickmann SH, Lima MC, Amorim RJ, Emond AM, Ashworth A. Early head growth: relation with IQ at 8 years and determinants in term infants of low and appropriate birthweight. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Jan;52(1):40–6.

141. Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T. Intellectual and psychological performance in males born small for gestational age with and without catch-up growth. *Pediatr Res*. 2001 Jul;50(1):91–6.
142. Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T. Birth characteristics and different dimensions of intellectual performance in young males: a nationwide population-based study. *Acta Paediatr*. 2003 Oct;92(10):1138–43.
143. Lundgren EM, Tuvemo T, Gustafsson J. Short Adult Stature and Overweight Are Associated with Poor Intellectual Performance in Subjects Born Preterm. *Horm Res Paediatr*. 2011;75(2):138–45.
144. Miller L, Chan W, Tirella L, Perrin E. Outcomes of children adopted from Eastern Europe. *Int J Behav Dev*. 2009;33(4):289–98.
145. Muhoozi GKM, Atukunda P, Mwadime R, Iversen PO, Westerberg AC. Nutritional and developmental status among 6- to 8-month-old children in southwestern Uganda: a cross-sectional study. *Food Nutr Res* [Internet]. 2016 Jan;60:1-N.PAG. Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=120831010&site=ehost-live>
146. Nash A, Dunn M, Asztalos E, Corey M, Mulvihill-Jory B, O'Connor DL. Pattern of growth of very low birth weight preterm infants, assessed using the WHO Growth Standards, is associated with neurodevelopment. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2011 Aug;36(4):562–9.
147. Neubauer V, Fuchs T, Griesmaier E, Kager K, Pupp-Peglow U, Kiechl-Kohlendorfer U. Poor postdischarge head growth is related to a 10% lower intelligence quotient in very preterm infants at the chronological age of five years. *Acta Paediatr*. 2016 May;105(5):501–7.
148. Nicolaou L, Ahmed T, Bhutta ZA, Bessong P, Kosek M, Lima AAM, et al. Factors associated with head circumference and indices of cognitive development in early childhood. *BMJ Glob Health*. 2020;5(10).
149. Pandey S, Devasenapathy N, Sinha S, Zodpey SP, Bhargava SK, Sachdev HPS, et al. Childhood Head Growth and Educational Attainment in an Indian Cohort. *Indian Pediatr*. 2021 Sep;
150. Powls A, Botting N, Cooke RW, Pilling D, Marlow N. Growth impairment in very low birthweight children at 12 years: correlation with perinatal and outcome variables. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996 Nov;75(3):F152-7.
151. Raghuram K, Yang J, Church PT, Cieslak Z, Synnes A, Mukerji A, et al. Head Growth Trajectory and Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Neonates. *Pediatrics* [Internet]. 2017 Jul;140(1):1–10. Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=124021672&lang=pt-br&site=ehost-live>
152. Raikonen K, Kajantie E, Pesonen AK, Heinonen K, Alastalo H, Leskinen JT, et al. Early life origins cognitive decline: findings in elderly men in the Helsinki Birth Cohort Study. *PLoS One*. 2013;8(1):e54707.
153. Raz S, DeBastos AK, Newman JB, Peters BN, Heitzer AM, Piercy JC, et al. Physical growth in the neonatal intensive-care unit and neuropsychological performance at preschool age in very preterm-born singletons. *J Int Neuropsychol Soc*. 2015 Feb;21(2):126–36.

154. Reolon RK, Rotta NT, Agranonik M, Silva AAM da, Goldani MZ. Influence of intrauterine and extrauterine growth on neurodevelopmental outcome of monozygotic twins. *Braz J Med Biol Res.* 2008 Aug;41(8):694–9.
155. Rose SA. Relation between physical growth and information processing in infants born in India. *Child Dev.* 1994 Jun;65(3):889–902.
156. Rushton JP. Cranial size and IQ in Asian Americans from birth to age seven. *Intelligence.* 1997;25(1):7–20.
157. Sammallahhti S, Pyhälä R, Lahti M, Lahti J, Pesonen AK, Heinonen K, et al. Infant growth after preterm birth and neurocognitive abilities in young adulthood. *J Pediatr.* 2014 Dec;165(6):1109–1115.e3.
158. Scharf RJ, Rogawski ET, Murray-Kolb LE, Maphula A, Svensen E, Tofail F, et al. Early childhood growth and cognitive outcomes: Findings from the MAL-ED study. *Matern Child Nutr.* 2018 Jul;14(3):e12584.
159. Silva A, Metha Z, FJ O. The relative effect of size at birth, postnatal growth and social factors on cognitive function in late childhood. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2006 Jun;16(6):469–76. Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=106318246&site=ehost-live>
160. Silventoinen K, Iacono WG, Krueger R, McGue M. Genetic and environmental contributions to the association between anthropometric measures and iq: a study of Minnesota twins at age 11 and 17. *Behav Genet.* 2012 May;42(3):393–401.
161. Smithers LG, Lynch JW, Yang S, Dahhou M, Kramer MS. Impact of neonatal growth on IQ and behavior at early school age. *Pediatrics.* 2013 Jul;132(1):e53–60.
162. Strauss RS, Dietz WH. Growth and development of term children born with low birth weight: effects of genetic and environmental factors. *J Pediatr.* 1998 Jul;133(1):67–72.
163. Wang PW, Fang LJ, Tsou KI. The growth of very-low-birth-weight infants at 5 years old in Taiwan. *Pediatr Neonatol.* 2014 Apr;55(2):114–9.
164. The University of Adelaide. Joanna Briggs Institute’s critical appraisal tools for use in Systematic Review. Checklist for Analytical Cross Sectional Studies, Checklist for Cohort Studies, and Checklist for Case Control Studies. 2020. Disponível em: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>.
165. Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *LANCET.* 2014 Sep;384(9946):857–68.
166. Victora CG, Horta BL, de Mola CL, Quevedo L, Pinheiro RT, Gigante DP, et al. Association between breastfeeding and intelligence, educational attainment, and income at 30 years of age: A prospective birth cohort study from Brazil. *Lancet Glob Health.* 2015 Apr 1;3(4):e199–205.
167. Trude ACB, Richter LM, Behrman JR, Stein AD, Menezes AMB. Effects of responsive caregiving and learning opportunities during pre-school ages on the association of early adversities and adolescent human capital: an analysis of birth cohorts in two middle-income countries [Internet]. Vol. 5, Articles *Lancet Child Adolesc Health.* 2021. Available from: www.thelancet.com/child-adolescent

168. Camargo-Figuera FA, Barros AJD, Santos IS, Matijasevich A, Barros FC. Early life determinants of low IQ at age 6 in children from the 2004 Pelotas Birth Cohort: A predictive approach. *BMC Pediatr*. 2014 Dec 16;14(1).
169. Qian L, Gao F, Yan B, Yang L, Wang W, Bai L, et al. Mendelian randomization suggests that head circumference, but not birth weight and length, associates with intelligence. *Brain Behav*. 2021 Jun 1;11(6).
170. Victora CG, Christian P, Vidaletti LP, Gatica-Domínguez G, Menon P, Black RE. Revisiting maternal and child undernutrition in low-income and middle-income countries: variable progress towards an unfinished agenda. Vol. 397, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2021. p. 1388–99.
171. Wells JCK, Cole TJ, Cortina-Borja M, Sear R, Leon DA, Marphatia AA, et al. Low Maternal Capital Predicts Life History Trade-Offs in Daughters: Why Adverse Outcomes Cluster in Individuals. *Front Public Health*. 2019 Jul 31;7.
172. Silva AA, Barbieri MA, Alves MT. Prevalence and Risk Factors for Microcephaly at Birth in Brazil in 2010. *Pediatrics* [Internet]. 2018;141(2):20170589. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/Downloadedfrom>
173. Nardoza LMM, Caetano ACR, Zamarian ACP, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VMG, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. Vol. 295, *Archives of Gynecology and Obstetrics*. Springer Verlag; 2017. p. 1061–77.
174. Geurtsen ML, van Soest EEL, Voerman E, Steegers EAP, Jaddoe VWV, Gaillard R. High maternal early-pregnancy blood glucose levels are associated with altered fetal growth and increased risk of adverse birth outcomes. *Diabetologia*. 2019 Oct 1;62(10):1880–90.
175. Rosenthal DG, Weitzman M. Examining the effects of intrauterine and postnatal exposure to tobacco smoke on childhood cognitive and behavioral development. *Int J Ment Health*. 2011 Apr 1;40(1):39–64.
176. Ortega-García JA, Gutierrez-Churango JE, Sánchez-Sauco MF, Martínez-Aroca M, Delgado-Marín JL, Sánchez-Solis M, et al. Head circumference at birth and exposure to tobacco, alcohol and illegal drugs during early pregnancy. *Child's Nervous System*. 2012 Mar 1;28(3):433–9.
177. Treit S, Zhou D, Chudley AE, Andrew G, Rasmussen C, Nikkel SM, et al. Relationships between head circumference, brain volume and cognition in children with prenatal alcohol exposure. *PLoS One*. 2016 Feb 1;11(2).
178. Innis SM. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *J Nutr* 2007. 2007;137(4):855–9.
179. Ferreira HDS, Xavier Júnior AFS, de Assunção ML, dos Santos EA, Horta BL. Effect of breastfeeding on head circumference of children from impoverished communities. *Breastfeeding Medicine*. 2013 Jun 1;8(3):294–301.
180. Emond AM, Lira PIC, Lima MC, Grantham-McGregor SM, Ashworth A. Development and behaviour of low-birthweight term infants at 8 years in northeast Brazil: A longitudinal study. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2006 Oct 1;95(10):1249–57.
181. Stein AD ALWCDGRLNSSAMRRZMMAMJVCLNBI. Early life stature, preschool cognitive development, schooling attainment, and cognitive functioning in adulthood: prospective study in four birth cohorts. *The Lancet Global Health*. No prelo. 2022;

2. Alterações do Projeto de Pesquisa

Algumas modificações foram realizadas nos artigos planejados, comparadas ao Projeto de Pesquisa apresentado na sessão 1:

2.1 Artigo Planejado 1

Association between head circumference and intelligence, educational attainment, employment, and income: A systematic review

- Como previsto após a revisão de literatura do projeto de pesquisa, a grande heterogeneidade entre os estudos impediu a realização de metanálise. Contudo, a aplicação formal de um método de síntese torna o processo mais transparente e reprodutível, além de impedir o uso de métodos inadequados, tais como a contagem de votos baseados na significância estatística (1,2). Considerando as amplas diferenças entre os estudos incluídos em termos de população alvo, avaliação da exposição e desfecho, e medida de associação, foi conduzida contagem de votos com base na direção do efeito (1). Esta análise foi restrita ao subconjunto de artigos que preencheram os critérios mínimos de qualidade descritos anteriormente no projeto.

2.2 Artigo Planejado 2

Association between head circumference at birth and human capital in young adults from the 1993 Pelotas Birth Cohort: a focus on socioeconomic inequalities

- Nas análises preliminares, investigou-se interação por nível socioeconômico (renda familiar ao nascer), sem que encontrássemos qualquer padrão de modificação de efeito. O título do artigo foi modificado para “Association between head circumference at birth, intelligence and educational attainment in young adults: Data from the 1993 Pelotas Birth Cohort”.
- Ainda nas análises preliminares, identificou-se que um percentual pequeno dos participantes da Coorte de 1993 trabalhando aos 22 anos, o que sugere que a renda avaliada nesta faixa etária era pouco representativa da renda a ser obtida durante a vida. Cogitou-se avaliar essas variáveis aos 30 anos, porém a mensuração desta variável

mostrou-se pouco confiável, o que possivelmente se relaciona à alteração do método de coleta dos dados neste acompanhamento (questionário autoaplicado). Desta forma, o artigo focou em investigar dois desfechos apenas: QI aos 18 anos e escolaridade aos 22 anos.

- Na análise final, os participantes que apresentavam informação para o perímetro cefálico e ao menos um dos desfechos investigados foram incluídos. Para lidar com dados faltantes referentes às covariáveis, foi realizada imputação múltipla por equações em cadeia (3).
- No plano de análise do projeto, já havia sido prevista a necessidade de lidar com a potencial não linearidade da associação entre o perímetro cefálico ao nascer e os desfechos investigados. Inicialmente, essa hipótese foi confirmada por meio do ajuste de uma curva não paramétrica usando a técnica *lowess* (Locally Weighted Scatterplot Smoothing) (4). Entretanto, uma vez que esse método não permite o ajuste da associação para um grande conjunto de confundidores, foram investigadas transformações do perímetro cefálico usando polinômios fracionais (5).

2.3 Artigo Planejado 3

Role of responsive caregiving and learning at preschool age on the association between head growth and human capital in adulthood: the 1993 Pelotas Birth Cohort

- A população alvo prevista no artigo seria composta de uma subamostra da Coorte de 1993 (composta por todas as crianças nascidas com baixo peso ao nascer, e 20% dos restantes), investigada quanto à quantidade e qualidade do estímulo recebido no ambiente domiciliar aos 4 anos, por meio de um inventário denominado EC-HOME. Essa variável foi coletada em aproximadamente metade da subamostra, selecionada sistematicamente de acordo com a ordem de nascimento. O objetivo do artigo seria explorar o papel da estimulação aos 4 anos e da amamentação aos 6 meses como possíveis fatores de interação na associação entre perímetro cefálico ao nascer e QI aos 18 anos (N=453).
- Nas análises preliminares, buscou-se reproduzir a curva do perímetro cefálico x QI gerada no artigo planejado 2, em um primeiro momento, sem a inclusão dos termos de interação. O formato das curvas, entretanto, diferiu substancialmente, embora os

intervalos de confiança produzidos com base na subamostra fossem amplos e contivessem a curva gerada a partir da amostra completa. Para lidar com a falta de poder, buscou-se utilizar um modelo de regressão bayesiana, de modo que fosse possível incorporar o conhecimento prévio dos parâmetros que descreveram a associação entre perímetro cefálico e QI obtidos no artigo planejado 2 (6).

- Os resultados iniciais mostraram-se promissores, porém o modelo não considerava os pesos de correção para a sobreamostragem das crianças com baixo peso ao nascer – dificuldade técnica relacionada a inserção dos pesos nos modelos bayesianos codificados no *R* e no *Stata*, os quais levamos algum tempo para superar. Ao incluir os pesos, o formato da curva diferiu consideravelmente dos resultados iniciais. Realizamos outros testes, com análise bruta e incluindo todo o conjunto de confundidores, e trabalhando com as variáveis de estimulação e amamentação compondo uma única variável e separadamente, em diferentes categorias. Mesmo assim, observamos que os modelos não convergiam entre si, e que não tínhamos poder para confirmar ou refutar nossa hipótese inicial.
- Assim, o artigo planejado 3 teve que ser substituído por um novo artigo intitulado “Effects of head circumference comparative growth in the first year of life on intelligence in adulthood: the 1993 Pelotas Birth Cohort”, cujo objetivo foi investigar o efeito do crescimento do perímetro cefálico durante o primeiro ano de vida no QI aos 18 anos, e descrever as características das crianças conforme o nível de crescimento apresentado no período. Neste artigo, foram incluídos os participantes investigados no estudo perinatal que fizeram parte das subamostras acompanhadas aos 6 e 12 meses, e apresentavam informação para o QI aos 18 anos (n=1096). Todas as análises deste artigo foram corrigidas para a sobreamostragem de baixo peso ao nascer.

Referências:

1. Mckenzie JE, Brennan SE. Chapter 12: synthesizing and presenting findings using other methods. 2022. www.training.cochrane.org/handbook.

2. Campbell M, McKenzie JE, Sowden A, et al. Synthesis without meta- analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. BMJ. 2020;368. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6890>.
3. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. Stat Med. 2011 Feb 20;30(4):377–99.
4. Cleveland WS, Devlin SJ. Locally Weighted Regression: An Approach to Regression Analysis by Local Fitting. Vol. 83, Source: Journal of the American Statistical Association. 1988.
5. Royston P, Sauerbrei W. Multivariable Model-building: A Pragmatic Approach to Regression Analysis Based on Fractional Polynomials for Modelling Continuous Variables. Wiley: Chichester, 2008.
6. Wei Z, Yang A, Rocha L, Miranda MF, Nathoo FS. A Review of Bayesian Hypothesis Testing and Its Practical Implementations. Entropy (Basel). 2022 Jan 21;24(2):161. doi: 10.3390/e24020161. PMID: 35205456; PMCID: PMC8871131.

3. Relatório de Atividades do Doutorado

3.1 Doutorado Sanduíche

University of Oxford, Department of Paediatrics, Neuroimaging Group

Entre janeiro e dezembro de 2023, realizei estágio doutoral no Grupo de Neuroimagem/Desenvolvimento do cérebro humano do Departamento de Pediatria da Universidade de Oxford, sob orientação da professora Rebecca Slater. O foco do meu trabalho no período foi o desenvolvimento dos estudos previstos para minha tese, para os quais mantive reuniões regulares tanto com pesquisadores do grupo da Universidade de Oxford (Rebecca Slater e Luke Baxter), quanto com pesquisadores do PPGepi (professora Ana Menezes, professora Bruna Gonçalves, e doutorando Thiago Melo).

Além disso, me envolvi em outros projetos que estavam em andamento quando fui inserida no grupo, entre os quais destaco um ensaio clínico voltado para o manejo não farmacológico da dor em neonatos (Petal trial). Após treinamento adequado e acompanhamento da coleta de dados, fiquei responsável por calcular um escore clínico de dor que correspondia a um dos desfechos secundários do estudo - *Premature Infant Pain Profile-Revised* (PIPP-R). A avaliação foi realizada a partir de vídeos registrados dos participantes incluídos, sendo utilizado para cálculo do coeficiente de correlação intraclassa interobservador. Também participei das reuniões com o grupo da estatística e da revisão do manuscrito, que resultou na publicação:

- Hauck AGV, van der Vaart M, Adams E, Baxter L, Bhatt A, Crankshaw D, Dhami A, Evans Fry R, Freire MBO, Hartley C, Mansfield RC, Marchant S, Monk V, Moultrie F, Peck M, Robinson S, Yong J, Poorun R, Cobo MM, Slater R. Effect of parental touch on relieving acute procedural pain in neonates and parental anxiety (Petal): a multicentre, randomised controlled trial in the UK. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024 Apr;8(4):259-269. doi: 10.1016/S2352-4642(23)00340-1. Epub 2024 Feb 16. PMID: 38373429.

Outras atividades do grupo de pesquisa nas quais participei foram os encontros semanais para discussão de diversos tópicos (dois dos quais apresentei), uma consultoria para o grupo do Projeto INTERGROWTH-21st, e um projeto em andamento envolvendo dados do Developing Human Connectome Project (dHCP), com objetivo de investigar a associação entre achados de Ressonância Magnética de neonatos saudáveis e seu perímetro cefálico.

O funcionamento do Programa de Doutorado da Universidade de Oxford não se baseia na oferta de disciplinas, mas em mentorias realizadas com o orientador. Além disso, oferece palestras/minicursos/simpósios disponibilizados pelos diferentes departamentos.

Seguem alguns que realizei no período:

- GCP (Good Clinical Practice) Course for Clinical Trials (Medical Sciences Division)
- Systematic Reviews & Evidence Synthesis (Bodleian Libraries)
- Triangulation of Evidence in etiological studies (Nuffield Department)
- iSkills: Research Metrics and Citation Analysis Tools – Part 1 and 2 (Bodleian Libraries)
- Fundamentals of Open Access (Bodleian Libraries)
- Neuroscience Symposium (Medical Sciences Division)
- A Crash Course in Causality: Inferring Causal Effects from Observational Data
- Designing Info Graphics (Department of Paediatrics)
- Networking Workshop (Department of Paediatrics)

Ressalto que o Doutorado Sanduíche foi um período de intenso crescimento pessoal e profissional, que reforçou meu desejo de continuar atuando como pesquisadora após a conclusão do Doutorado.

3.2 Trabalho de Campo

Acompanhamento dos 30 anos na Coorte de 1993

Os alunos do Doutorado em Epidemiologia do PPGEpi da UFPel, como parte de sua formação, devem participar do trabalho de campo do estudo cujos dados serão utilizados para suas teses. Assim, ao retornar do Doutorado Sanduíche, em janeiro de 2024, passei a fazer parte do trabalho de campo do acompanhamento dos 30 anos da Coorte de 1993. O acompanhamento se estendeu de junho de 2023 a agosto de 2024, com o envio de questionários online, e de 03 julho de 2023 a 30 de julho de 2024, e com as avaliações presenciais no Centro de Pesquisas Epidemiológicas (CPE).

Durante o trabalho de campo, as principais atividades que desempenhei foram:

- Realização de plantões como parte da supervisão do trabalho de campo. Os mestrandos e doutorandos dividiam-se em dois turnos, de segunda a sábado: manhã (das 8 às 14

horas) e tarde (das 14 às 20h). Ao longo do campo, houve atendimento em alguns domingos específicos, conforme demanda de participantes com dificuldades de disponibilidade nos horários pré-estabelecidos. Ao final do plantão, um relatório diário era enviado por email à coordenação da Coorte e demais mestrandos e doutorandos para informar os pesquisadores sobre o andamento do trabalho de campo. O relatório apresentava um formato padronizado e continha informações como: número de agendamentos e acompanhamentos por turno, tempo de permanência na clínica de cada participante, quantificação de perdas/recusas em cada um dos exames, resumo da busca ativa quando realizada, total de questionários respondidos e acompanhamentos realizados na clínica até o momento.

- Elaboração do relatório do trabalho de campo, junto às doutorandas Michele Kruger e Indrid Lessa.
- Participação das reuniões com a coordenação e equipe para checar o andamento do trabalho de campo, com ocasional elaboração de slides para apresentação de resultados preliminares.
- Participação na reunião semanal da equipe da UBS do Obelisco, ocorrida em 27/06/2023, com objetivo de sensibilização dos agentes comunitários e demais membros da equipe sobre a importância das coortes de Pelotas e busca de auxílio para captação de participantes pertencentes àquela área de abrangência. A demanda foi trazida pela professora Maria Laura Carret, médica da UBS do Obelisco, durante reunião do Departamento de Medicina Social da UFPel, e mostrou-se bastante promissora, podendo ser considerada nos próximos acompanhamentos em um estágio mais precoce do trabalho de campo.
- Revisão e atualização do do-file (codificação do Stata) das variáveis do Audit e do MINI do acompanhamento dos 30 anos, com base nos dados do acompanhamento dos 22 anos.

Segue abaixo, breve resumo da Coorte de 1993, com foco no trabalho de campo do acompanhamento dos 30 anos. O relatório completo estará disponível por meio do link: <https://epidemiologia-ufpel.org.br/coorte-1993/>

Breve história da Coorte de Nascimentos de 1993

De primeiro de janeiro a 31 de dezembro de 1993, foram realizadas visitas diárias às cinco maternidades da cidade de Pelotas. Todas as crianças nascidas vivas de parto hospitalar, cujos pais residiam na zona urbana do município, foram convidadas a participar do estudo. Das 5.265 crianças identificadas, 5.249 mães aceitaram participar, caracterizando o estudo perinatal e o tamanho da amostra original dessa coorte.

No perinatal, foram coletados dados maternos e do recém-nascido por meio de um questionário aplicado às mães, incluindo informações demográficas, socioeconômicas, reprodutivas, comportamentais, de assistência médica e de morbidade da família e realizadas algumas medidas nos recém-nascidos. Subamostras das crianças da coorte foram visitadas posteriormente, com um, três e seis meses e um, quatro, seis e nove anos de idade. Nos anos de 2004 (11 anos) e 2008 (15 anos) todos os membros da coorte foram novamente entrevistados junto a suas mães/responsáveis. Além do questionário, os participantes realizaram a coleta de medidas antropométricas, sangue e outros exames, como espirometria. Em 2011 (18 anos), novo acompanhamento foi realizado, onde foram investigados dados sobre saúde, condições de vida e comportamento, assim como medidas objetivas de saúde (ex.: composição corporal). Esta foi a primeira onda do estudo a ser realizada na Clínica, localizada no Centro de Pesquisas Epidemiológicas Dr. Amílcar Gigante (CPE), fato que se manteve nos acompanhamentos seguintes. Em 2016 (22 anos), novamente toda a amostra foi buscada e acompanhada. Além dos participantes, seus filhos foram convidados a participar do estudo, tendo início a “2ª geração da coorte de 1993 (2G)”.

Em 2023 (30 anos), nova onda de acompanhamento da Coorte teve início, incluindo os participantes da Coorte de 1993 e da 2G.

Localização dos participantes da coorte aos 30 anos

Visando reduzir as perdas de acompanhamento, diversas estratégias de busca foram adotadas para localizar os participantes do estudo. Tais estratégias tiveram início em março de 2023 e se estenderam durante todo o período de campo. Entre os métodos de busca, destacam-se:

- Atualização do banco de endereços dos participantes, a partir dos dados coletados no acompanhamento dos 22 anos;
- Busca dos jovens em redes sociais, incluindo Facebook e Instagram. Nestas mesmas redes sociais, também houve interação com os participantes e divulgação de informações sobre o acompanhamento via página (fanpage) da Coorte de 1993 (Facebook: <https://www.facebook.com/coorte1993> e Instagram: @coorte1993). Buscando alcançar maior visibilidade de pessoas com faixa etária próxima aos 30 anos, foram efetuados anúncios impulsionados em ambas as redes sociais. Durante o campo, foram ainda realizados sorteios entre os membros da coorte que realizaram o acompanhamento dos 30 anos antes de determinada data, divulgados previamente nas redes sociais.
- Identificação dos jovens no banco do Cartão SUS, por meio de busca em plataforma online;
- Divulgação do estudo, incluindo colocação de cartazes em UBS, universidades e transporte coletivo, chamada com carro-som nos bairros, e matérias veiculadas nos meios de comunicação locais;
- Indicação dos membros da coorte, sendo questionado ao participante durante recepção ao CPE: “Você conhece alguém que faz parte da Coorte e ainda não veio participar esse ano?”. Em caso afirmativo, era solicitado nome, telefone ou rede social dessa pessoa.
- Rastreamento dos participantes nos domicílios, com foco nos participantes com endereços disponíveis no banco de dados de acompanhamentos anteriores cujo contato telefônico não foi possível ou não se encontrava disponível. Essa estratégia teve início durante o trabalho de campo, era realizada por motoboy contratado para desempenhar esta função, e visava atualizar o cadastro do participante e convidá-lo para participar do acompanhamento. Por esta estratégia, foram encontrados cerca de 700 participantes;
- Busca ativa dos participantes nos domicílios, iniciada em fevereiro de 2024. O objetivo desta etapa era atingir e sensibilizar cerca de 400 participantes os quais não haviam realizado o acompanhamento dos 30 anos até o momento e cujos endereços eram conhecidos. Parte da equipe foi treinada para primeiramente tentar convencer o

participante a comparecer à clínica ou, alternativamente, aplicar o questionário no próprio domicílio conforme disponibilidade e aceitação do participante. No último caso, os seguintes exames poderiam ser realizados no domicílio: peso, pressão arterial, espirometria pré-broncodilatador, dinamometria, e acelerometria;

- Busca de Participantes no Presídio Regional de Pelotas, onde foram identificados 22 participantes pertencentes ao estudo. Em julho de 2024, parte da equipe foi deslocada ao presídio para aplicação do questionário e realização de algumas medidas (peso, pressão arterial, dinamometria e espirometria). Dos 22 participantes, 1 estava em liberdade e 2 haviam sido transferidos para outros presídios. Dos 19 restantes, 17 realizaram acompanhamento e 2 recusaram-se a participar.

Preparação e capacitações para o trabalho de campo

Em junho de 2023, antes do início do campo, os doutorandos e mestrandos da equipe organizaram uma autocapacitação cujo objetivo era a preparação para a supervisão do trabalho de campo. Assim, os responsáveis por cada exame realizado na clínica apresentaram para os demais e para a coordenação informações sobre sua estação, tais como: objetivo e tempo de realização do exame, critérios de exclusão, antecipação de problemas que pudessem ocorrer e suas respectivas soluções, e detalhamento dos fluxos utilizados na clínica.

Logo após, ocorreram treinamentos voltados para capacitação de pessoal da equipe contratada da Coorte de 1993, previamente selecionado entre maio e junho de 2023. Em caso de substituição ou troca de função dentro da equipe, novo treinamento era realizado. Por fim, um estudo piloto foi realizado nos dias 28 (manhã) e 30 (tarde) de junho de 2023, onde os doutorandos e mestrandos desempenharam o papel de participantes. Coordenadores, supervisores de campo e equipe vivenciaram toda a logística de acompanhamento da clínica.

Acompanhamento dos 30 anos e da 2ª Geração da Coorte de 1993 (2023/2024)

O acompanhamento dos 30 anos dos jovens pertencentes à Coorte de Nascimentos de 1993 foi realizado no período de junho de 2023 a agosto de 2024 com envio de questionários online, e as avaliações presenciais na Clínica ocorreram de 03 julho de 2023 a 30 de julho de 2024.

O questionário geral, incluindo questões confidenciais, foi desenvolvido para ser autoaplicado, por meio de acesso a um link compatível a computadores, *netbooks/notebooks*, *tablets* e *smartphones*. Após o contato com o participante, o link do questionário era enviado para ser respondido previamente à visita de acompanhamento. Caso o participante não houvesse respondido o questionário anteriormente ou manifestasse dificuldade de acesso a internet, uma sala adequada e um computador ou *tablet* eram fornecidos para a autoaplicação do instrumento no CPE, com envio de um link de retorno caso o participante houvesse iniciado, mas não concluído a aplicação do questionário. Além disso, para pessoas com algum tipo de limitação física ou cognitiva para responder de forma autônoma, o questionário era aplicado por uma pessoa da equipe, previamente treinada para essa função.

As respostas destes questionários eram inseridas diretamente no *REDCap* por meio de *link* enviado pela equipe responsável. O questionário era composto por 366 questões divididas em 30 blocos que abordavam diversos temas, entre eles: educação e trabalho, família, moradia e renda, sexualidade, saúde da mulher, gravidez e filhos, saúde mental, uso de medicamentos, sono, felicidade e bem-estar, tabagismo e uso de substâncias, lazer, tempo de tela e comportamento sedentário, atividade física e alimentação, discriminação e eventos adversos, imagem corporal, violência e COVID-19.

Durante o acompanhamento na clínica, foram aplicados o Mini International Neuropsychiatric Interview - MINI (Sheehan *et al.*, 1998; Amorim, 2000) e o teste SPAN de dígitos (Wechsler, 1997; Nascimento, 2004). Outros procedimentos realizados durante a visita ao CPE foram: composição corporal, incluindo BodPod e DXA; antropometria, incluindo altura em pé, altura sentada e circunferência da cintura, pressão arterial e dinamometria; coleta de sangue e urina, cujo objetivo desta última era detectar a presença de substâncias, como: anfetamina, cocaína, maconha, morfina e benzodiazepínicos, a fim de comparar estes resultados, com a medida objetiva sobre uso de substâncias; ultrassonografia; espirometria pré e pós-broncodilatador; e acelerometria.

O acompanhamento das crianças e adolescentes pertencentes à 2G foi iniciado no dia 09 de agosto de 2023, ocorrendo simultaneamente ao acompanhamento dos membros da Coorte. No agendamento, quando os participantes informavam que tinham filhos, era solicitado aos mesmos que trouxessem o documento de identificação e a carteira de vacinação da criança/adolescente e, se possível, um acompanhante para auxiliar no cuidado da criança

durante a aplicação dos questionários e realização dos exames. Nas crianças, os procedimentos realizados foram: 1) de 0 a 2 anos: peso (no colo), perímetro cefálico e comprimento (deitado), CBCL e questionário da 2G; 2) de 3 a 4 anos: peso, perímetro cefálico e altura (em pé), CBCL e questionário da 2G; 3) 5 anos: peso, altura e Bodpod, CBCL (questionário de saúde mental da criança e questionário da 2G; 4) 6 - 11 anos: peso, altura, Bodpod, WISC, CBCL e questionário da 2G; e 5) ≥ 12 anos: peso, altura, Bodpod, WISC, CBCL e questionário da 2G (respondido pelos responsáveis ou pelo adolescente).

Na etapa de acompanhamento dos 30 anos, das 5249 crianças incluídas no estudo perinatal em 1993, 4241 participantes foram localizados por meio de contato telefônico ou redes sociais. Foram identificados 242 (4,6%) óbitos, e 128 (2,4%) pessoas recusaram participar desta etapa de acompanhamento. Ao todo, 3.052 (58,1%) indivíduos compareceram à clínica para serem acompanhados, e 281 (5,4%) responderam apenas ao questionário. Dessa forma, foram considerados como acompanhados os indivíduos que compareceram à clínica ou responderam ao questionário, juntamente com os óbitos, totalizando 3.575 participantes e representando uma taxa de acompanhamento de 68,1%.

Processamento dos dados, controle de qualidade e controle de inconsistências

A empresa Causale ficou responsável pelo processamento dos dados durante todo o acompanhamento.

O controle de qualidade (CQ) foi realizado de 15 em 15 dias de modo que, ao final do acompanhamento, foram sorteados 10% dos participantes da coorte de 1993, e 10% dos participantes da 2G. O participante sorteado era contatado por telefone por bolsistas de iniciação científica, e eram realizadas oito perguntas referentes ao questionário geral. O CQ da 2G consistia em cinco perguntas.

Ao longo do trabalho de campo foi realizado também controle de inconsistências, inicialmente de forma semanal, sendo ajustado para uma frequência mensal à medida que o fluxo de acompanhamentos diminuiu. O processo foi baseado nas sinalizações geradas pelo REDCap, que identificava informações fora dos limites esperados (ex. “30 horas” de atividade física em um único dia). Após checagem, o banco de dados era corrigido.

3.3 Outras atividades realizadas durante o período do Doutorado

Disciplina de Oficina de Redação de Trabalhos Científicos (ORA) (09 a 17 de abril de 2024)

Em janeiro de 2022, o artigo desenvolvido pelo grupo no qual fiz parte durante a disciplina de ORA foi publicado na revista Cadernos de Saúde Pública:

- Menezes AMB, Flores TR, Pereira AM, Berrutti B, Marques GÁ, Luquez KYS, Brum LW, Echeverry LFA, Freire MBO, Weissahh NK, Albuquerque PVC, Borges RDC, Oliveira RR, Santos TM, Wehrmeister FC. Atraso na vacina tetravalente (DTP+Hib) em crianças de 12 a 23 meses de idade: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. Cad Saude Publica. 2022 Jan 7;38(1):e00063821. doi: 10.1590/0102-311X00063821. PMID: 35081201.

Em abril e maio de 2024, fui monitora da disciplina de ORA, coorientando, junto à professora Helen Gonçalves, o grupo que desenvolveu o artigo “Perfil de uso de substâncias entre jovens acompanhados em uma coorte de nascimentos no sul do Brasil”, com plano de submissão para a Revista de Saúde Pública.

Atividades de Pesquisa e Ensino desenvolvidas no Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas/ Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (HE UFPel/EBSERH)

Deste 2018, possuo vínculo empregatício com a Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), onde realizo atividades de pesquisa e ensino não vinculadas ao PPGEpi. Durante todo o período do doutorado atuei como preceptora de Equipe Clínica Médica no HE UFPel/EBSERH, mantendo contato diário com acadêmicos, internos e residentes. Coordeno, junto aos professores Ricardo Noal e Leticia Weinert, uma atividade semanal voltada para epidemiologia/estatística que consiste em 1) apresentação breve de uma dupla de internos sobre um tema pré-estabelecido de epidemiologia/estatística 2) apresentação por um residente de um artigo de epidemiologia clínica, seguida de discussão.

Durante a atuação na Unidade COVID, fiz parte do projeto de pesquisa "Protocolo de caracterização clínica para infecções emergentes severas do ISARIC/OMS: Coronavírus", parte de um trabalho de conclusão de curso (TCC) do Programa de Residência de Clínica Médica. Também desenvolvemos uma colaboração com pesquisadores do Instituto Federal Sul-rio-grandense - Campus Pelotas (IF-SUL), que resultou no artigo:

- Macedo SEC, Freire MBO, Kremer OS, Noal RB, Moraes FS, Cunha MAB. Machine learning algorithms applied to the diagnosis of COVID-19 based on epidemiological, clinical and laboratory data. J Bras Pneumol. 2025;51(1):e20240385

No período, fui membro externo das bancas de TCC:

- Avaliação da prevalência de doença cardiovascular e perfil farmacológico de pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 no sul do Brasil, do Programa de Residência Médica em Endocrinologia, realizada em 31 de janeiro de 2024, e
- Avaliação do preparo em colonoscopia em um serviço universitário, do Programa de Residência Médica em Gastroenterologia, realizada em 29 de fevereiro 2024.

Em novembro de 2022, tive a alegria de ser professora homenageada da Associação da Turma de Medicina (ATM) 2024/1, que colou grau em 17 de janeiro de 2025.

4. Artigo 1

Head circumference and intelligence, schooling, employment, and income: a systematic review

Publicado na BMC Pediatrics em 7 de Novembro de 2024

**Head circumference and intelligence, schooling, employment,
and income: a systematic review**

Marina B O Freire ^{a,b}, MD, MSc, Rebecca Slater^b, PhD, Thiago
M Santos^a, MSc, Bruna G C da Silva^a, PhD, Luke Baxter^b, PhD,
Ana M B Menezes^a, MD, PhD

Affiliations: ^aUniversidade Federal de Pelotas, Brazil; and ^bUniversity of Oxford, UK

Address correspondence to: Marina de Borba Oliveira Freire, Centro de
Epidemiologia UFPel, R Mal. Deodoro, 1160 - Centro, Pelotas - RS, 96020-220,
Brasil, deborbamarina@gmail.com, +55 53 3284-1300

Abstract

Background: No consensus exists about the role of head circumference in identifying children at risk of suboptimal development. The objective of this study was to evaluate the association between head circumference and intelligence, schooling, employment, and income. The review 1) summarizes the overall evidence and 2) restricts the evidence to a subset of articles that met minimum quality criteria.

Methods: PubMed, Web of Science, PsycINFO, LILACS, CINAHL, WHO Institutional Repository for Information Sharing and UNICEF Innocenti were searched to identify published studies. Cohort, case-control or cross-sectional studies which evaluated the associations of interest in the general population, premature babies, babies with low birth weight or small for gestational age were included; head circumference must have been measured before the age of 20 years. Two reviewers independently performed study selection, data extraction and quality assessments.

Results: Of 2521 records identified, 115 were included and 21 met the minimum quality criteria. Ninety studies investigated if early measures of head circumference predict later outcomes and 25 studies measured head circumference and the outcome at the same timepoint; 78 studies adjusted the head circumference for age and sex. We identified large heterogeneity and inconsistency in the effect measures and data reported across studies. Despite the relatively large number of included articles, more than 80% presented serious limitations such as lack of adjustment for confounding and severe selection bias. Considering the subset of articles which met the minimum quality criteria, 12 of 16 articles showed positive association between head circumference and intelligence in the general population. However, in premature babies, 2 of 3 articles showed no clear effect. Head circumference was positively associated with academic performance in all investigated samples (5 of 5 articles). No article which evaluated educational attainment and employment met the minimum quality criteria, but the association between head circumference and these outcomes seems to be positive.

Conclusions: Larger head circumferences are positively associated with higher levels of intelligence and academic performance in the general population, but there is evidence of non-linearity in those associations. Identifying a group of children in higher risk for worse outcomes by a simple and inexpensive tool could provide an opportunity to mitigate these negative effects. Further research is needed for a deeper understanding of the whole distribution of head circumference and its effect in premature babies. Authors should consider the non-linearity of the association in the data analysis.

Systematic Review Registration: Association between head circumference and intelligence, educational attainment, employment, and income: A systematic review, CRD42021289998, https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021289998

Keywords:

Head circumference; intelligence; cognition; schooling; academic performance; educational attainment; employment; income; systematic review

1. Background

The role of intelligence throughout the life course is well established, with higher intelligence quotient (IQ) being associated with academic and employment success, higher income in later life and lower morbidity and mortality rates.¹ Additionally, low socio-economic level in childhood has been identified as the most important predictor of low IQ.² Considering this, many children in low-and middle-income countries are at risk of not reaching their developmental potential, which is particularly important in children who experience early life adversities such as poverty and health and nutrition problems.³ Despite progress in reducing poverty worldwide in the past decades, the prevalence of maternal and child undernutrition in low-and middle-income countries has remained unacceptably high.

In this context, faltering growth occurs largely in the first thousand days of life, during a critical growth period extending from conception to the second birthday.⁴ Damage during this time may also compromise brain development, as brain size reaches 55% of its adult volume at two years of age and 90% at age six.⁵ While weight and length reflect body size, head circumference appears to be independently related to brain size and acquisition of intelligence.⁶

Different factors could affect intrauterine brain growth. Fetal growth restriction (FGR), broadly defined as an estimated fetal weight or abdominal circumference lower than 10th percentile for gestational age, compromises head circumference for gestational age in 20 to 30% of the cases.^{7,8} Previous studies found that infectious diseases during pregnancy were responsible for 10 to 15% of FGR, particularly rubella, cytomegalovirus, varicella-zoster and toxoplasmosis.⁷ Other well-known risk factors are smoking and alcohol use during pregnancy, multiple gestation, hypertensive disorders, severe anemia and diabetes mellitus.⁷ Similarly, prematurity is associated with a higher risk of intracerebral hemorrhage and white matter

disease, which could lead to brain growth restriction and cognitive delay in childhood and adolescence.⁹ On the other hand, very large head circumferences can be primary and due to increased brain tissue (megalocephaly), which in most cases is familial and benign, or secondary.¹⁰ The latter may be due to multiple diseases such as hydrocephalus, cerebral edema, focal and pericerebral increased fluid collections, thickened calvarium and brain tumors.¹⁰ Despite the great influence of pre-natal factors on brain growth, the post-natal head growth seems to be a better predictor of later IQ than fetal head growth,¹¹ and head growth during the first year of life seems to be more relevant than head growth during the following years.¹

In this scenario, head circumference has been described as the most simple and inexpensive tool to assess the development of the central nervous system,¹² which means the measurement has applicability even in low-resource settings, where both undernutrition and suboptimal development are more prevalent. However, no consensus exists about the role of head circumference as a tool to identify children at risk of suboptimal development,¹³ with conflicting evidence reported in the literature.

Given this uncertainty, this systematic review aims to investigate the association between head circumference and intelligence, schooling (academic performance and educational attainment), employment, and income. To reach this goal, we: 1) summarized the overall evidence based on all included articles, then 2) restricted the evidence to a subset of articles that meet minimum quality criteria.

2. Methods

2.1. Protocol development

The review was pre-registered on PROSPERO on 8 December 2021 (ID: CRD42021289998), prior to commencing data extraction.

2.2 Eligibility criteria

A full list of eligibility criteria is provided in Table 1. We initially piloted the eligibility criteria using 100 randomly selected articles identified from our search strategy (see below). During piloting, two researchers independently screened the articles in three stages: reading of titles, abstracts, and full articles. In case of disagreement, a third researcher assumed an arbiter role. This piloting resulted in a clarification of the exposure description: head circumference must be assessed as the variable of interest rather than assessed as a confounder.

Table 1. Eligibility criteria

Inclusion criterion	Exclusion criterion
Study Design	
• Cohort, case-control, or cross-sectional studies	• Review article, case report or case series, clinical trial, or ecological study
Population	
• Children and adults of the general population or • Sample limited by sex, geographic region, or socioeconomic status or • Studies with siblings/twins or • Studies of children with low birth weight, prematurity or small for gestational age	• Other special populations of the mother or children defined by health criterion not mentioned in the inclusion criteria¹
Exposure	
• Head circumference assessed as the variable of interest and • Head circumference measured before the age of 20 years	• Head circumference investigated as a confounder or • Head circumference evaluated through imaging or autopsy
Outcome	
• Intelligence or academic performance: independently of age and test or • Educational attainment, employment or income measured after the age of 16 years	• Evaluation of other domains not directly related to intelligence, such as psychomotor development and attention

1 - The study could have included any cause of abnormal head circumference in the general population (including diseases such as congenital infection), but the sample could not have been restricted to participants who presented any specific disease.

2.3. Search strategy

We searched five bibliographic databases to identify relevant published studies: PubMed, Web of Science, PsycINFO, LILACS, and CINAHL. Our search included terms related to head circumference and at least one of the following outcomes: intelligence, schooling, employment, or income. No limitations were applied regarding publication date or language. We additionally searched two grey literature sources for unpublished reports: WHO IRIS (International Repository for Information Sharing) and UNICEF Office of Research – Innocenti. For a full list of search terms used, see the Additional file 1.

2.4. Selection and Data Extraction

Title and abstract screening, full text screening and data extraction were performed by two independent reviewers, using *Mendeley* and *Google forms*. Disagreements were resolved by consultation with a third researcher.

2.5. Risk of bias assessment

We applied the Joanna Briggs Institute (JBI) and Critical Evaluation Tools¹⁴ for risk of bias assessment. The JBI tools are designed for specific study designs, with specific checklists for cohort, case-control, and cross-sectional studies. Each checklist presents a predetermined set of items which should be answered with a response of “yes,” “no,” “unclear,” or “not applicable”. We provided a quantitative score for each item: 0 for “no”, 1 for “unclear” and 2 for “yes”. The item scores were then tallied to provide a total score.¹⁵ Since the number of items varied accordingly to study design, the overall quality score was presented as a proportion: the total score obtained out of the highest score possible in the corresponding checklist. Two researchers applied the tool independently and disagreements were resolved via discussion. The articles' quality assessments using JBI tools are available in the Supplementary Materials (see Additional file 2).

2.6. Minimum quality criteria used for restricted analysis

After the inclusion of the articles accordingly to the protocol, we identified that most articles presented severe limitations that compromised the confidence of the findings. Therefore, we defined criteria *à posteriori* with which the evidence was narrowed down to ensure a minimum quality of results. While this change in quality assessment was a protocol deviation, we believed it was necessary and sensible to allow appropriate appraisal of included studies.

We limited the synthesis to articles which presented all of the following criteria: 1) a representative sample of a well-defined population group; 2) measurements of the head circumference standardized for age and sex or inclusion of these variables in the adjusted analysis; 3) inclusion of socioeconomic level and maternal IQ or maternal schooling in the adjusted analysis; 4) non-inclusion of well-defined mediators (i.e., schooling, intelligence, or subsequent head circumference measured between exposure and outcome of interest) as confounders in the adjusted analysis; 5) a measure of association between head circumference and the outcome of interest.

The first criterion was established because some studies included a sample that was difficult to interpret even for the hospital or clinic where the participants were selected. This was the case of the study conducted by Kitchen and collaborators,¹⁶ which selected a group of children with birth weight between 500 and 1500 g and a control group with birth weight larger than 2500 g. However, the two groups were combined for the analyses, making it not possible to define for which population the effect measure obtained is valid.

Similarly to other anthropometric measurements, head circumference is highly dependent on age and sex; the growth curves proposed by the World Health Organization (WHO) and Centers for Disease Control and Prevention (CDC) are stratified for these variables.¹⁷

Consequently, the second criterion addresses the need to adjust the head circumference measure or the final model for age and sex.

Previous studies showed that head circumference growth is greater in children whose mother completed higher education or from a higher social class.¹⁸ Furthermore, a large proportion of IQ variance is explained by maternal education and IQ,¹¹ and socioeconomic level is considered as one of the main predictors of low IQ in childhood.² Therefore, the evaluation of socioeconomic level and maternal IQ or education should be considered mandatory when examining the effects of any predictor of intelligence, and lack of adjustment for these factors may bias estimates and promote spurious associations.¹¹

Because we are interested in the total effect of the head circumference on the outcome of interest, another requirement was the non-inclusion of well-defined mediators in the adjustment model, under risk of underestimating the measure of association. Finally, a measure of association or effect, such as risk ratio, prevalence ratio, odds ratio, and risk difference, should have been calculated.

The articles' assessments using the minimum quality criteria used for restricted analysis are available in the Supplementary Materials (see Additional file 3).

2.7. Results synthesis

Evidence analysis was conducted in two stages: 1) Summary of overall evidence: an overview of all included articles, and the main findings for each outcome of interest (N=115); and 2) analysis restricted to a subset of articles, based on the minimum quality criteria (N=21). Owing to the large heterogeneity of findings and the small number of included articles for some of the outcomes, we did not perform a meta-analysis. Even for those outcomes with a larger number of studies, there is a high heterogeneity in terms of study population, outcome and exposure assessment, and measure of association. We conducted a

vote counting based on the direction of effect¹⁹ stratified by outcome and populational group. If a larger head circumference or a larger rate of growth of head circumference was associated with better outcomes, the direction of effect was positive; if a larger head circumference or a larger rate of growth of head circumference was associated with poorer outcomes, the direction of effect was negative. The definition of “larger” head circumference followed the criteria adopted by the authors of each study. For example, Camargo-Figueira et al. found that head circumferences lower than 2 standard deviations (SD) below the mean at a single-point during the first year of life were associated with low IQ at 6 years (OR 1.7).² Larger head circumferences (i.e., 2 SD below the mean or larger) were associated with better outcomes, so the direction of effect was positive. Similarly, Malacova and colleagues reported that one additional percentile of head circumference at birth was associated with an increase of 0.46 points in reading scores at third grade.²⁰ Because the beta reported was positive, the direction of effect was also positive. We reported given direction of effect if 70% or more of the outcomes in an article presented the same direction and no clear effect otherwise.²¹ For instance, Gale and collaborators reported 7 different measures of association. Because larger head circumference was associated with better outcomes in 6 of them (85.7%)²², the direction of effect reported for this study was also positive. It is important to note that the measure of association of each study, but not its p-value, was considered in this method. This decision was based on the current guidelines, which highlight the need to avoid inappropriate strategies such as vote counting based on statistical significance.^{19,23}

Analyses were performed in R version 4.2.2.

3. Results

3.1. Summary of overall evidence

3.1.1. Study selection and characteristics

The database searches yielded 2,521 articles, 836 of which were duplicates. Of the 1,685 records screened on title and abstract, 115 studies were included in the review. No additional relevant reports were identified from the grey literature (Figure 1).

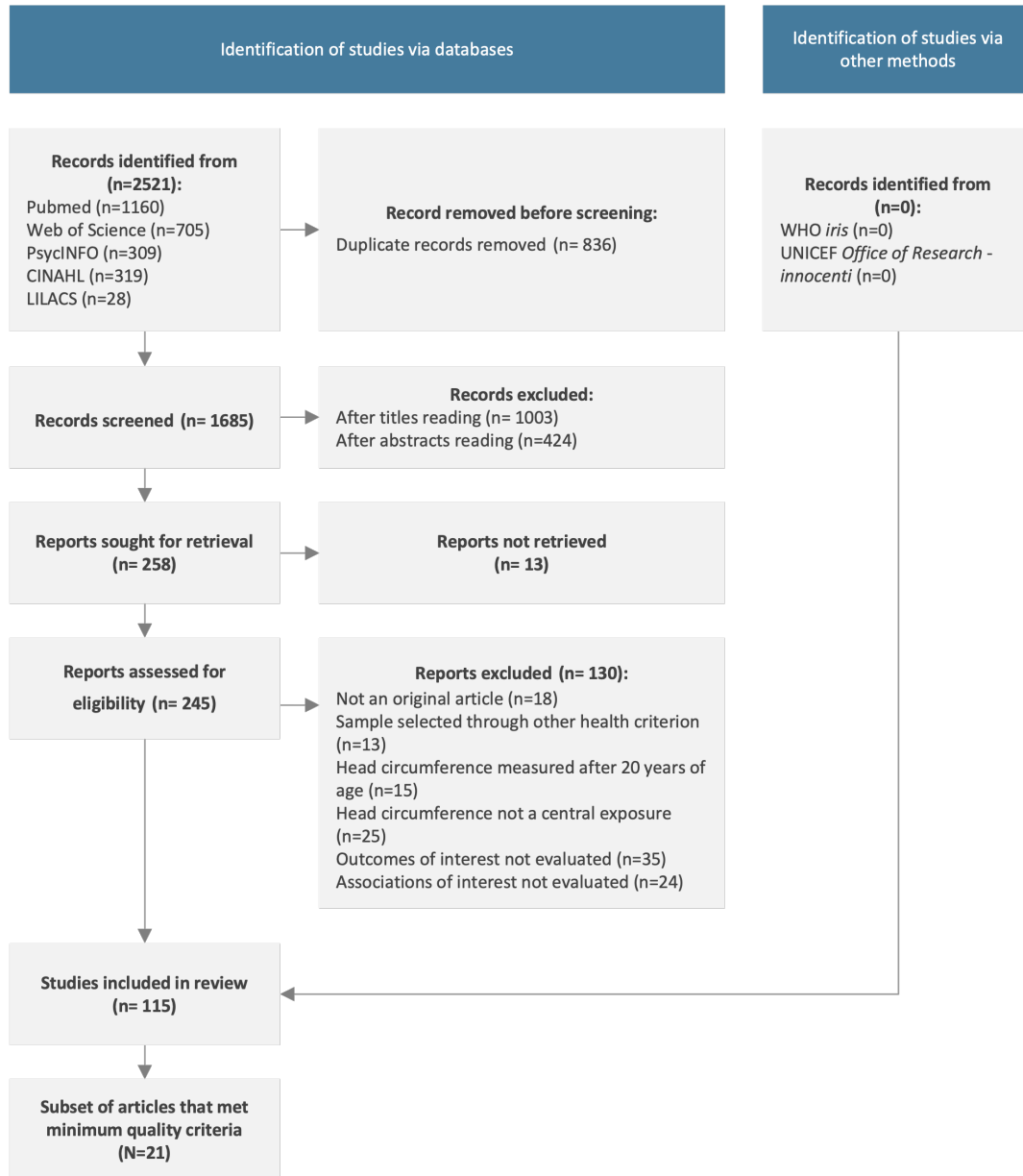


Figure 1. PRISMA Flow chart.

Figure 2 shows a global distribution map of the 115 included articles according to the country where the data were collected. Twenty-three studies investigated the population from low- and-middle income countries.²⁴

The most frequent study designs were cohort (90 articles) and cross-sectional studies (23 articles). Only one case-control study was included. We were not able to classify one study because of the lack of information provided.²⁵

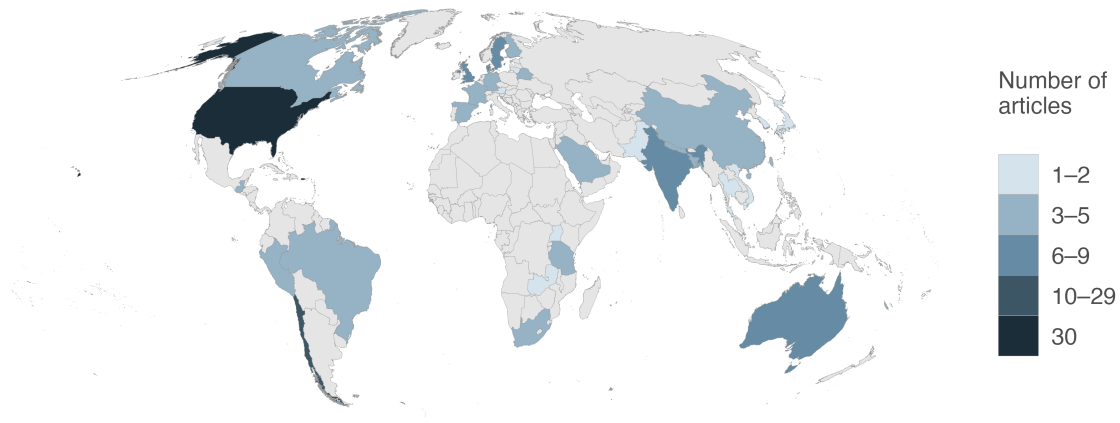


Figure 2. Global distribution map of the included articles according to the country where the data were collected.

We identified large heterogeneity between studies. Most articles evaluated head circumference cross-sectionally at a single time point, but some investigated critical periods based on head growth between successive time points. Studies measured head circumference at different ages: at birth (68 articles), up to two years (54 articles), and between three and 20 years (57 articles). The total number of studies exceeds 115 (which is the number of articles included) because some studies evaluated head circumference more than once during the life course.

Concerning the outcomes of interest, 87 studies looked at intelligence/cognition only, 11 at both intelligence/cognition and academic performance, 13 at academic performance only, 2 at both academic performance and employment, and 2 at educational attainment. No article evaluated the association between head circumference and income.

Almost half of the included studies presented high-risk of selection bias and twenty-five studies conducted no adjustment for confounding. We also identified inaccurate reporting of data collection in some studies, particularly in the exposure measurement process. Reporting who performed the measure, which equipment was used, and if a standard technique was adopted is essential to evaluate information bias; however, few studies included this information.^{13,18,26,27}

Regarding the list of minimum quality criteria, 108 studies had a sample which were representative of a well-defined group, 33 studies included socioeconomic level and maternal IQ or maternal schooling in the adjusted analysis, 95 studies did not inappropriately include mediators (i.e., schooling and intelligence tests) in the adjusted analysis, 78 studies adjusted the head circumference or the final model for age and sex, and 81 calculated a measure of association between head circumference and the outcome of interest. From the 115 studies included in this review, 21 fulfilled the minimum quality criteria.

Of the 21 studies which were included in the restricted analysis, 20 studies investigated if early measures of head circumference predict later measurements of the outcome, and 5 studies measured head circumference and the outcome at the same timepoint within childhood. The sum exceeds 21 because 4 studies evaluated the association both longitudinally and cross-sectionally. The average number of years between assessment of head circumference and the later follow up assessment of the outcome was 8.5 years (from

1.2 to 20.6 years), and the average age at assessment for the cross-sectional analyses was 6.2 years of age (from 2 to 17 years).

Characteristics of included studies, including details on exposure and outcomes measurements, confounders and main results are provided in the Additional file 4; a summary of findings is shown in Table 2, where all included articles are referenced accordingly with which finding it is relevant for.

Table 2. Summary of findings based on all included articles.

#	Main findings	Relevant papers
Relationship between head circumference and outcomes of interest		
1	Larger head circumferences are associated with higher levels of intelligence.	Álamo-Junquera et al.,^{28a} Bakhiet et al.,²⁹ Batterjee et al.,³⁰ Bergvall et al.,^{9a} Bergvall et al.,^{31a} Boynton et al.,³² Broekman et al.,³³ Camargo-Figuera et al.,^{2a} Camp et al.,³⁴ Caputo et al.,³⁵ Christian et al.,³⁶ Dolk et al.,³⁷ Dupont et al.,^{38a} Eriksen et al.,¹¹ Ferrer et al.,^{27a} Flensburg-Madsen et al.,¹ Gale et al.,³⁹ Gale et al.,^{18a} Gale et al.,^{22a} Gampel et al.,⁴⁰ Han et al.,⁴¹ Hein et al.,⁴² Heinonen et al.,⁴³ Huang et al.,⁴⁴ Ivanovic et al.,⁴⁵ Ivanovic et al.,⁴⁶ Ivanovic et al.,⁴⁷ Ivanovic et al.,⁴⁸ Jaekel et al.,⁴⁹ Jensen et al.,⁵⁰ Kirkegaard et al.,^{51a} Kitchen et al.,¹⁶ Klein et al.,⁵² Koshy et al.,^{26a} Kroupina et al.,⁵³ Lee et al.,^{54a}, Lei et al.,^{55a} Lewis et al.,⁵⁶ Lira et al.,⁵⁷ Lundgren et al.,⁵⁸ Lundgren et al.,⁵⁹ McCall et al.,^{60b} Miller et al.,⁶¹ Muhoozi et al.,^{11b} Nelson et al.,⁶² Nicolaou et al.,^{63b} Park et al.,⁶⁴ Petersson et al.,⁶⁵ Pongcharoen et al.,^{66a} Raikkonen et al.,⁶⁷ Raikkonen et al.,⁶⁸ Reolon et al.,^{69a} Rose et al.,⁷⁰ Rushton et al.,⁷¹ Sandstead et al.,^{25,b} Scharf et al.,⁷² Sells et al.,^{73,b} Silva et al.,⁷⁴ Silventoinen et al.,⁷⁵ Smithers et al.,⁷⁶ Strauss et al.,⁷⁷ Veena et al.,^{78a} Weinberg et al.,⁷⁹ Wright et al.⁸⁰

2	Larger head circumferences are associated with higher levels of academic performance.	Bach et al., ^{81a} Gampel et al., ⁴⁰ Ivanovic et al., ⁸² Ivanovic et al., ⁴⁵ Ivanovic et al., ⁴⁸ Ivanovic et al., ⁸³ Ivanovic et al., ⁸⁴ Li et al., ⁸⁵ Malacova et al., ^{20a} Sells et al., ⁷³ Smith et al., ⁸⁶ Toro Diaz et al., ⁸⁷ Wright et al. ⁸⁰
3	Larger head circumferences are associated with higher levels of educational attainment.	Ivanovic et al., ⁸⁸ Pandey et al. ⁸⁹
4	Larger head circumferences are associated with an improvement in employment.	Dekhtyar et al., ⁹⁰ Ivanovic et al. ⁴⁷
Critical periods		
5	The critical period for head growth seems to be the first 1000 days of life.	Gale et al., ^{22a} Heinonen et al., ⁴³ Hickey et al., ⁹¹ Kan et al., ^{92a} Kirkegaard et al., ^{51ab} McCall et al., ^{60ab} Pongcharoen et al. ^{66a}
Nonlinearity of association		
6	The positive association between head circumference and intelligence is more apparent among people with smaller head circumferences than among those with average-sized heads.	Álamo-Junquera et al., ^{28a} Heinonen et al., ⁴³ Kirkegaard et al., ^{51a} Koshy et al. ^{26a}
7	There seems to be a weak or no association between head circumference and intelligence when head circumference values fall within a range that is higher than 1 to 1.5 SD above the mean.	Álamo-Junquera et al., ^{28a} Kirkegaard et al. ^{51a}
8	Additional gains in head circumference after the 98 th percentile (very large head circumference) are associated with lower levels of intelligence.	Álamo-Junquera et al., ^{28a} Heinonen et al., ⁴³ Lewis et al., ^{56b} Petersson ⁶⁵
High-risk subpopulations		
9	Larger head circumferences in premature babies seem to be associated with higher levels of intelligence.	Belfort et al., ^{93b} Bergvall et al., ^{9a} Cooke et al., ^{94b} Do et al., ⁹⁵ Guellec et al., ⁹⁶ Hickey et al., ^{91ab} Jaekel et al., ⁴⁹ Kan et al., ^{92ab} Kuban et al., ⁹⁷ Leppanen et al., ⁹⁸ Lidzba et al., ⁹⁹ Neubauer et al., ¹⁰⁰ Raghuram et al., ¹⁰¹ Raz et al., ¹⁰² Raz et al., ¹⁰³ Selvanathan et al., ¹⁰⁴ Yu et al. ¹⁰⁵
10	Larger head circumferences in premature babies are associated with higher levels of academic performance.	Charkaluk et al., ¹⁰⁶ Guellec et al., ⁹⁶ Hickey et al., ^{91a} Kan et al. ^{92a} , Roberts et al. ¹⁰⁷

^a This study fulfilled the criteria used to restrict the analysis to a subset of articles (n=21).

^b This study provided evidence against the finding (n=12).

3.1.2. Head circumference associations with intelligence in general population

Sixty-seven studies evaluated the association between head circumference and intelligence in the general population. Most used the Wechsler Intelligence Scale¹⁰⁸ or the Bayley Scales of Infant Development.¹⁰⁹ Most studies found positive association between head circumference at a single time point or the rate of head growth and intelligence later in life. In this setting, an important issue to be addressed is the evidence of nonlinearity of this association,^{26,28,43,51,56,65} which is going to be discussed in more detailed in the section 3.1.7.

Koshy *et al.* found that head circumference at 2 years more than 3 SD below the mean, but not between 2 and 3 SD below the mean, was a predictor of lower intelligence levels in childhood.²⁶ Additionally, Alamo-Junquera and colleagues evaluated exposure as a continuous variable and stratified the analysis for head circumference at birth.²⁸ For children with head circumference below the 10th percentile (n=170), the authors reported that an increase of 1 mm in head circumference was associated with an average increase of 0.47 points (95% CI 0.00 to 0.94) in the Bayley Scale at 14 months.²⁸ Nonetheless, the same increase in head circumference above the 90th percentile group (n=128) was associated with a decrease of 0.38 points (95% CI -0.93 to 0.18) in the Bayley Scale.²⁸

Two other studies investigated large, as opposed to small, head circumference for age as exposure,^{56,65} using the 98th percentile as a cutoff point. The first study investigated the head circumference at a single point between 3 and 12 years and found no association. It presented small sample size, poor description of sampling and lack of adjustment for confounding.⁵⁶

The second found that large head circumference at birth was associated with an increase of 32% in odds of low intellectual performance at military enrollment. Although its sample size was large (n= 144,273) and representative of men born in Sweden in the study period, the measure of association was not adjusted for confounding factors.⁶⁵

3.1.3. Head circumference associations with intelligence in high-risk subpopulations

Thirty seven studies investigated the association in populations of high-risk children, such as premature babies,^{9,49,91–105,110} babies with low birth weight^{16,35,49,57,98,99,110–124} and small for gestational age.^{125–127} From those studies, twelve focused on very premature (less than 32 weeks)^{49,93,94,96,98–100,102,104,105,110} and four on extremely premature babies (less than 28 weeks).^{91,92,97,101,110} Though most articles found positive association between head circumference and later intelligence in premature babies,^{49,95–105,110} 2 of 3 studies which met the minimum quality criteria presented no clear effects.^{91,92} Kan et al found that head growth in the first 2 years, but not at birth nor from 2 to 8 years, was associated with IQ at 8 years.⁹² Hickey *et al.* did not investigate head circumference at birth, but also found that head growth in the first 2 years, but not from 2 to 8 years, was associated with improved cognition.⁹¹ Both studies included extremely premature babies.

On the other hand, a study conducted by Bergvall *et al.* calls attention to the interaction effect between head circumference and gestational age.⁹ The authors found positive association between head circumference at birth and intelligence at 18 years, with stronger association in premature (less than 37 weeks) than term babies.⁹

3.1.4. Head circumference associations with academic performance

Academic performance was evaluated using different criteria: national exams, schooling appropriate for age, school difficulties reported by parents, teachers or educational registers, school grades, standardized tests such as the *Wide Range Achievement Test-3*¹²⁸ and the

Woodcock Reading Mastery Test,¹²⁹ or specifically developed tests for the study. Fourteen articles studied the general population.^{20,40,45,48,73,80,81,83–87,90,130} Premature babies,^{91,92,96,106,107} low birth weight^{107,114–116} and small for gestational age^{127,131} were also investigated. Most studies found positive associations between head circumference at a single point in time or the rate of head growth and academic performance.^{20,40,45,48,73,80,81,83–87,90–92,96,106,107,131}

3.1.5. Head circumference associations with educational attainment

Two studies investigated educational attainment in the general population.^{88,89} Pandey *et al.* found positive but not statistically significant association between both head circumference at birth and head growth in the first 6 months of life and total years of education at 26–32 years.⁸⁹ However, the final sample corresponded to a small fraction of the original cohort (19%) and the complete case analysis included only 37% of the final sample.⁸⁹ Ivanovic *et al.* evaluated education situation at 18 years, classified as graduated in high school, delayed, dropout and not located.⁸⁸ The outcome was collected 12 years after the measurement of head circumference at a single-point between 5 and 9 years. Despite adjusting for intellectual ability and schooling performance, they found a positive association.⁸⁸

3.1.6. Head circumference associations with employment

Two cohort studies evaluated employment as the outcome of interest in the general population.^{47,90} Dekhtyar *et al.* applied the Standard International Occupational Prestige Scale to investigate the longest-held occupation in adulthood.⁹⁰ The scale emphasizes subjective perceptions of social rewards inherent to different occupations and was developed from averaging scales across 60 countries. On the other hand, Ivanovic *et al.* evaluated job status, a classification that also included educational attainment.⁴⁷ Data was collected six years after high school graduation. Both studies found positive associations between head circumference at a single-point and the outcome but lacked adjustment for confounders.^{47,90}

3.1.7. Nonlinear associations with head circumference

Evidence strongly points to the nonlinearity of the association of interest.^{26,28,43,51,56,65} In this context, some articles used methodology other than exposure categorization to explore nonlinear relationships between head circumference and intelligence. Kirkegaard and colleagues conducted additional analysis through generating restricted cubic splines. They found positive association between head circumference-for age z-scores and IQ at 5 years, which seemed to plateau when head circumference values were higher than 1 to 1.5 SD.⁵¹ Similarly, Heinonen *et al.* modeled squared terms and polynomial contrasts to test the potential U-shaped relationships.⁴³ The authors reported that both small and large head circumference at a single-time point, and slower and faster head growth, were associated with lower levels of visual-motor integration at 56 months. However, vulnerable children presented higher follow-up rates and the adjustment model did not include socioeconomic level. Results for general reasoning were not shown.⁴³

3.1.8. Critical periods for head growth

An important issue to be addressed is the evaluation of critical growth periods: evidence suggests that the association between head growth and intelligence closes after the second year of life. Because of the large heterogeneity, we focused on comparison within studies rather than between studies. Moreover, all articles discussed in this section used intelligence as outcome, and did not consider other outcome measures. Two of four studies which adjusted the exposure for its previous measures found negative but non-statistically significant association between head growth after the first⁶⁶ or second⁴³ year of life and intelligence. One study presented results in both directions: i.e., a positive association for head growth between 1 and 4 years and a negative association for head growth between 4 and 8 years.²² Two studies

found positive association;^{18,51} however, one did not adjust head growth for its previous measures,¹⁸ and another adjusted only for head circumference at the first year.⁵¹

Comparison between head circumference at birth and head growth during the first two years of life is less clear in the literature.^{1,22,27,43,51,69,72} Three studies found stronger association for head growth during the first two years of life.^{1,51,69} However, all used secondary data for head circumference at birth and primary data for subsequent measurement.^{1,51,69} Two studies found quite similar results²⁷ or findings in both directions,²² and one reported stronger association for head circumference at birth.⁴³

Finally, Scharf *et al.* evaluated body size as a growth construct through monthly measures from study enrollment (means 7 days of life) to 2 years.⁷² The study included children from four low-and-middle-income countries and presented a detailed methodology description. They reported two important findings: a) head growth in the second year of life was more positively associated to cognitive scores than constructs in the first year of life and b) head circumference was more strongly associated with cognitive skills than length or weight for age. However, since their aim was to explore a predictive model rather than establish causal relationships, adjustment for confounding was not performed.⁷² Zhu and colleagues found similar results in China after adjustment for important confounders. For IQ at 10-14 years, they observed that the point estimate of conditional head circumference growth increased up to 18 months of age and then decreased during the post-18 months.¹³

3.2. Analysis restricted to a subset of articles that met minimum quality criteria

3.2.1. Vote counting based on direction of effect

Twenty one of 115 included articles fulfilled the criteria for this restricted analysis (Figure 1).

Figure 3 shows vote counting based on the direction of effect by outcome and sample group.

The number of studies does not sum to 21 because some studies investigated more than one outcome or population group.

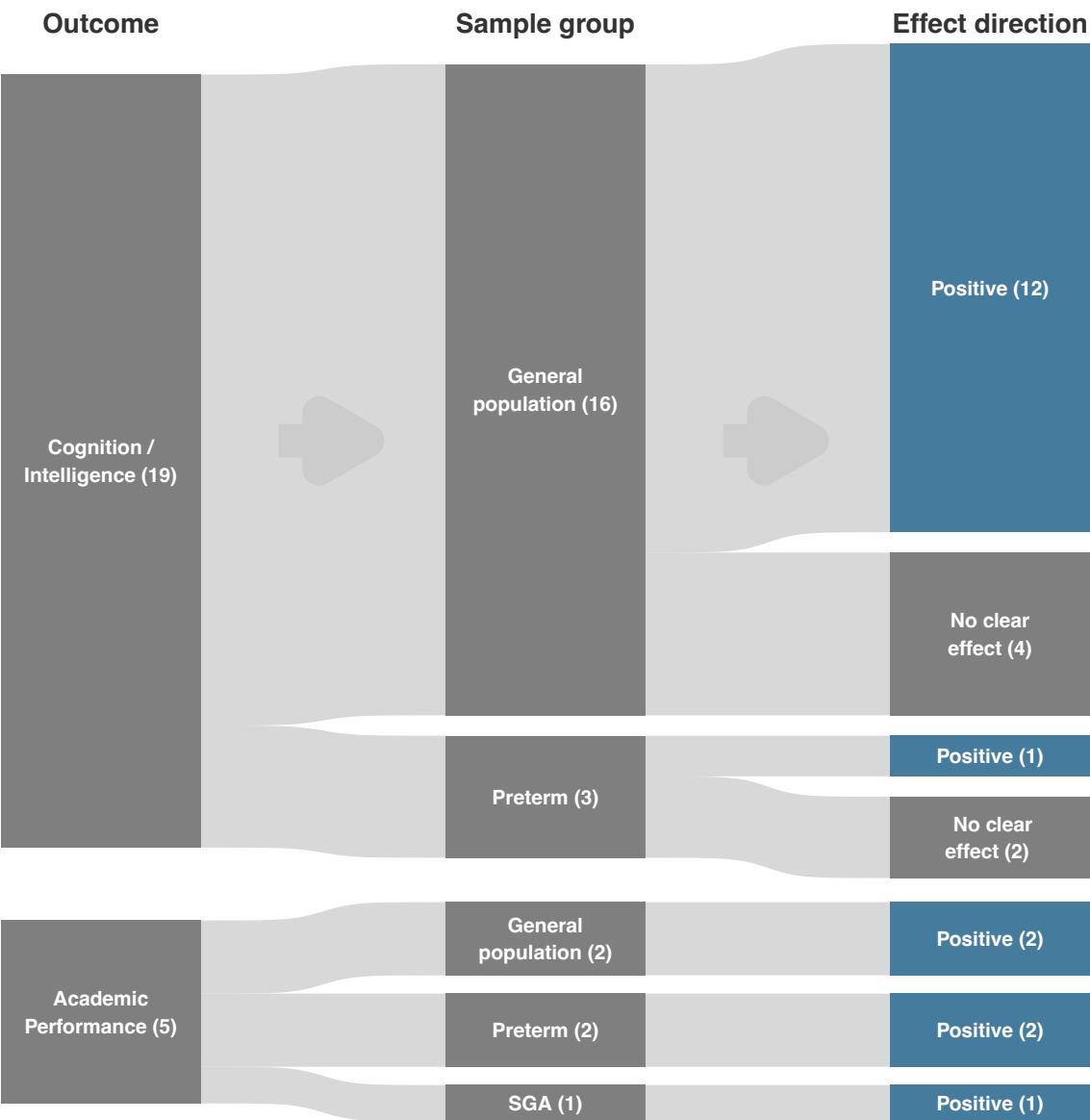


Figure 3. Analysis restricted to a subset of articles that met minimum quality criteria: vote counting based on direction of effect by outcome and sample group.

The number of studies does not sum to 21 because some studies investigated different outcomes or sample groups.

There was evidence that both head circumference at a single point in time and head growth is associated with intelligence in the general population, with 12 of 16 articles showing positive

results (75%). However, the association is not consistent in premature babies, with 1 of 3 articles showing positive results (33.3%) and the remaining (66.3%) showing no clear effect. Head circumference was positively associated with academic performance in all investigated samples: general population (2 of 2 articles), premature babies (2 of 2 articles) and small for gestational age (1 of 1 article). Both head circumference at a single point in time and head growth were investigated.

3.2.2. Additional information on confounders

In addition to some confounders that were considered as essential across articles (i.e., socioeconomic level and maternal IQ or maternal schooling), some articles also included maternal variables: e.g. age,^{9,18,20,22,27,28,31,51,55,131} height,^{44,66} weight,⁴⁴ BMI,^{27,28,51} parity or number of siblings,^{36,76,81} family structure or cohabitation,^{9,31,81} marital status,^{20,55} smoking,^{2,28,51,55,76,81} high blood pressure,^{55,81} diabetes,⁸¹ history of depression or other psychiatric illnesses,^{18,22,81} and participant variables: skin color or ethnicity,^{2,20,55} weight,^{20,31,44,51} length or height^{9,20,26,31,51} and BMI.³¹ Some articles also included breastfeeding^{2,18,22,51,55} or stimulation,²² i.e., the quality and quantity of stimulation and support available in the home environment. Moreover, other articles conducted different strategies to adjust for confounding. Three articles investigated the association between head circumference and intelligence in twins^{54,79} or siblings.³¹ They found positive association in intra-pair analysis,^{54,79} which allows the adjustment for shared genetic and environmental factors.

Discussion

In the general population, small head circumference in the first two years are associated with lower levels of later intelligence,^{2,9,18,26–28,31,38,69,78} whereas a weak or no association was reported for head circumference values higher than 1 to 1.5 SD above the mean.^{26,28,43,51} Very

large head circumference has been scarcely studied, but it also seems to be associated with lower levels of later intelligence.^{28,43,65} Further research is needed for a deeper understanding of the whole distribution of head circumference considering the non-linearity of its association with later outcomes.

Even though the association between the different patterns of head circumference and later outcomes were not completely understood, the present findings agree with the current recommendation: head circumference should be measured at birth and repeatedly measured throughout infancy and early childhood, particularly in the first 2 years of life.¹⁰⁵ The early recognition of the extremes of head circumference distribution, particularly less than 2 SD below the mean and above the 98th percentile, can lead to referrals to pediatric specialist physicians and provision of family-centered early intervention services.¹² Furthermore, this recommendation is particularly relevant in low-and-middle-income countries. Since recording head circumference measurements is a relatively inexpensive tool capable of identifying children at risk of worse outcomes, it could be implemented in low-resource settings, where both the exposure and the outcomes studied in this review are more prevalent.^{2,17} Large surveys which have been widely conducted in low-and-middle-income countries, such as MICS (Multiple Indicator Cluster Survey)¹⁰⁷ and DHS (Demographic and Health Survey),¹⁰⁸ include only weight and height in the anthropometric measures collected in children under two years of age. Although the majority of included articles came from high-income countries, 20% of the studies was conducted in low-and-middle-income countries, with similar results between the two groups.

In this review, few articles included breastfeeding or stimulation measured after the head circumference measurement as confounders in the analysis model, but no study investigated these variables as interaction factors or in a mediation analysis. Besides the risk of

underestimating the measure of association, the current literature has missed the opportunity to investigate the potential consequences of these mitigating factors on the negative effect of small head circumference on later outcomes. The effect of breastfeeding on later outcomes is well-defined in the literature: the duration of total breastfeeding was positively associated with higher IQ, schooling, and income at 30 years.¹³² One of the possible pathways which could explain this association is the presence of the docosahexaenoic acid in the breast milk, a component of the central nervous system involved in cell membrane biogenesis, maintenance of cell fluidity, neurogenesis, neurotransmission, and protection against oxidative stress.¹³³ Additionally, evidence suggests that exclusively breastfed infants present faster rates of head growth in the first month than partially or non-breastfed infants,⁵⁷ differences that seem to persist up to five years-old.¹³⁴

Globally, home environments characterized by responsive caregiving and learning opportunities have been positively associated with child development.¹³⁶ Moreover, the critical period to these effects seems to extend throughout childhood and adolescence, suggesting the involvement of mechanisms rather than brain growth.^{22,135} In this context, data from two middle-income countries suggests that early nurturing home environments protect young children against effects of early adversities on adolescent IQ.¹³⁵ This study investigated early adversities as a cumulative index which included variables such as income household, maternal schooling, birthweight, and length-for-age.¹³⁵ Further research is needed to confirm if the moderation effect of stimulation also extends to the association between head circumference and later outcomes.

Regarding premature babies, the association between head circumference and later intelligence is less clear.^{91,92} Although the overall evidence points to a positive association, two of three studies which fulfilled the minimum quality criteria found no clear results.

However, both studies focused on extremely preterm babies and hence were particularly susceptible to survival bias.^{91,92} Defining vulnerability on the basis of preterm birth alone does not account for overlapping between preterm birth (i.e., born too soon) and FGR (i.e., born too small), which represents an increased risk of both mortality and long-term morbidity.¹³⁶ Some of these babies probably suffered from asymmetric FGR, when baby's system has compensated for some problems in its environment by shifting more of its blood flow to the head and brain. As a result, the head circumference is preserved, length is somewhat affected, and weight is compromised to a greater degree.⁷ When these compensatory mechanisms failed, the head circumference is also compromised. Symmetric FGR begins early in pregnancy as a consequence of congenital infections, chromosomal abnormalities, or sustained decrease in nutrient supply, and it is associated with moderate and severe cognitive impairment [OR 1.65 (CI95%:1.01;2.71) and OR 2.61 (CI95%: 1.46;4.68)].⁷ Finally, larger head circumferences seem to be associated with better academic performance in both the general population and premature babies. The evidence for educational attainment and employment is more limited, but the association also seems to be positive. Exploring these outcomes in further research is important because in comparison with IQ, education provides a more comprehensive set of skills that are essential for success and fulfillment in day-to-day life, including employment and achieved income in life.

Even though our review included a relatively large number of articles, less than 20% (21 out of 115 studies) constituted the subset of articles with minimum quality to which the analysis was restricted (Figure 3). The main limitations of the included articles were severe selection bias and lack of adjustment for confounding. Because socio-economic level, parental schooling and maternal IQ have been stated as the most important predictors of IQ in the childhood,² these covariates must be considered mandatory when examining the effects of any

intelligence predictor.¹¹ Additionally, since head circumference is highly depended on age and sex, taking these variables into account is also crucial. It is important to highlight that, although men have larger head circumferences than women, there is no differences in average IQ between sexes.¹³⁷

Another limitation was the inappropriate adjustment for mediator variables. The failure to consider a causal diagram in the analysis led some studies to inadvertently adjust for schooling^{1,39,42,48,53,138} or previous intelligence tests.^{1,48} Since we are interested in the total effect of head circumference, this approach could cause bias toward the null. Other limitations were attrition bias, non-reporting of loss to follow-up information, failure in considering the non-linearity of association in the analysis and non-adjustment for previous head circumference measure when evaluating head growth.

Our study has some strengths. We used a comprehensive list of search terms and inclusion criteria and no date or language limitations, which increased the sensitivity of our literature search. At the same time, we explored the limitations of individual studies, and restricted the analysis to a subset of articles with minimum quality. Finally, we identified gaps in the literature and provided recommendations to further research.

On the other hand, we are aware that our study also has limitations. The large heterogeneity between studies prevented us from performing a meta-analysis; we used vote counting based on direction of effect due to inconsistency in the effect measures across the studies.

Limitations inherent in this method included lack of information on the magnitude of effects, non-accountability for differences in the relative sizes of the study and difficulty to assess consistency of effects. Regardless, the formal application of this method makes the synthesis process more transparent and reproducible and can prevent the use of methods that would be inappropriate in this context, such as vote counting based on statistical significance.^{19,23}

Conclusions

Larger head circumferences are generally associated with increase in intelligence and academic performance, but there is evidence of non-linearity in those associations. The role of head circumference measurement seems to diminish after two years of age. Despite limited evidence, larger head circumferences also seem to be associated with improvement in educational attainment and employment. No article investigated the association between head circumference and income.

Identifying a group of children in higher risk for worse outcomes by a simple and inexpensive measurement intervention tool could provide an opportunity to mitigate these negative effects. Further research is required to better understand the association in premature babies, as well as to explore the role of variables such as stimulation in early childhood, breastfeeding, and socioeconomic level as interaction factors. Studies should consider the non-linear relationship between head circumference and intelligence in the analysis.

List of abbreviations:

IQ (Intelligence quotient);

FGR (Fetal growth restriction)

IRIS (International Repository for Information Sharing);

JBI (Joanna Briggs Institute);

WHO (World Health Organization)

CDC (Centers for Disease Control and Prevention)

SD (Standard deviations);

MICS (Multiple Indicator Cluster Survey);

DHS (Demographic and Health Survey).

Declarations:

- **Ethic approval and consent to participate**

Not applicable.

- **Consent for publication**

Not applicable.

- **Availability of data and materials**

All forms, datasets and analytic codes used in the review are available upon request at *deborbamarina@gmail.com*.

- **Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

- **Funding**

This paper was made possible with funds from the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Finance code: 001). R.S. was funded through a senior fellowship awarded by the Wellcome Trust (Grant number 207457/Z/17/Z); L.B. was funded through a BLISS research grant.

- **Authors' contributions**

MBOF conceptualized and designed the study, performed selection of articles and data extraction, drafted the initial manuscript, and critically reviewed and revised the manuscript. TM conceptualized and designed the study, performed selection of articles and data extraction, carried out the initial analyses, and critically reviewed and revised the manuscript. BGCS conceptualized and designed the study, assumed an arbiter role in case of disagreements in articles selection, and critically reviewed and revised the manuscript for important intellectual content. AMBM conceptualized and designed the study,

coordinated and supervised data extraction, and critically reviewed and revised the manuscript for important intellectual content. RS and LB contributed to study design, and critically reviewed and revised the manuscript for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

- **Acknowledgements**

We thank Maria Fatima S Maia for giving support during the design of the literature search methodology.

- **Authors' information (optional)**

Not applicable.

Additional Files:

- File name: Additional file 1

File format: .pdf

Title of data: Search terms used in the systematic search

Description of data: The file presents a full list of search terms used in the systematic searches, by data base

- File name: Additional file 2

File format: .pdf

Title of data: Articles' quality assessments using JBI tools

Description of data: The file shows the articles' quality assessments using JBI (Joanna Briggs Institute) tools.

- File name: Additional file 3

File format: .pdf

Title of data: Minimum quality criteria used for restricted analysis

Description of data: The file shows the minimum quality criteria used for restricted analysis applied in all included articles.

- File name: Additional file 4

File format: .pdf

Title of data: Details of all included articles

Description of data: Details of the 115 included articles are provided in this file.

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05159-2>.

References

1. Flensburg-Madsen T, Eriksen HLF, Mortensen EL. Early life predictors of intelligence in young adulthood and middle age. *PLoS One*. 2020;15(1). doi:10.1371/journal.pone.0228144
2. Camargo-Figuera FA, Barros AJD, Santos IS, Matijasevich A, Barros FC. Early life determinants of low IQ at age 6 in children from the 2004 Pelotas Birth Cohort: A predictive approach. *BMC Pediatr*. 2014;14(1). doi:10.1186/s12887-014-0308-1
3. Black MM, Walker SP, Fernald LCH, et al. Early childhood development coming of age: science through the life course. *The Lancet*. 2017;389(10064):77-90. doi:10.1016/S0140-6736(16)31389-7
4. Victora CG de OMHPBMSR. Worldwide timing of growth faltering: revisiting implications for interventions. *Pediatrics*. 2010;125(3):473-480.
5. Thompson RA NC. Developmental science and the media. Early brain development. *Am Psychol*. 2001;56(1):5-15.
6. Deary IJ PLJW. The neuroscience of human intelligence differences. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11:201-211.
7. Nardoza LMM, Caetano ACR, Zamarian ACP, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(5):1061-1077. doi:10.1007/s00404-017-4341-9
8. Mandy GT, Abrams SA, Tehrani N. Fetal growth restriction (FGR) and small for gestational age (SGA) newborns. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. (Accessed on July 7, 2024.).
9. Bergvall N, Iliadou A, Johansson S, Tuvemo T, Cnattingius S. Risks for low intellectual performance related to being born small for gestational age are modified by gestational age. *Pediatrics*. 2006;117(3):e460-7. doi:10.1542/peds.2005-0737

10. Shinar S, Chitayat D, Shannon P, Blaser S. Fetal macrocephaly: Pathophysiology, prenatal diagnosis and management. *Prenat Diagn.* 2023 Dec;43(13):1650-1661. doi: 10.1002/pd.6473. Epub 2023 Nov 27. PMID: 38009873.
11. Eriksen HLF, Kesmodel US, Underbjerg M, Kilburn TR, Bertrand J, Mortensen EL. Predictors of intelligence at the age of 5: Family, pregnancy and birth characteristics, postnatal influences, and postnatal growth. *PLoS One.* 2013;8(11). doi:10.1371/journal.pone.0079200
12. Harris SR, Fcahs F. *Clinical Review Measuring Head Circumference Update on Infant Microcephaly.* <http://pediatrics>.
13. Zhu Z, Shen J, Zhu Y, et al. Head circumference trajectories during the first two years of life and cognitive development, emotional, and behavior problems in adolescence: a cohort study. *Eur J Pediatr.* 2022;181(9):3401-3411. doi:10.1007/s00431-022-04554-0
14. The University of Adelaide. Joanna Briggs Institute's critical appraisal tools for use in Systematic Review. Checklist for Analytical Cross Sectional Studies, Checklist for Cohort Studies, and Checklist for Case Control Studies. 2020. Disponível em: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>.
15. Barker TH, Stone JC, Sears K, et al. Revising the JBI quantitative critical appraisal tools to improve their applicability: an overview of methods and the development process. *JBIM Evid Synth.* 2023;21(3):478-493. doi:10.11124/JBIES-22-00125
16. Kitchen WH, Doyle LW, Ford GW, Callanan C, Rickards AL, Kelly E. Very low birth weight and growth to age 8 years. II: Head dimensions and intelligence. *Am J Dis Child.* 1992;146(1):46-50. doi:10.1001/archpedi.1992.02160130048020
17. Villar J, Ismail LC, Victora CG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *LANCET.* 2014;384(9946):857-868. doi:10.1016/S0140-6736(14)60932-6
18. Gale, FJ O, KM G, CM L, CN M. Critical periods of brain growth and cognitive function in children. *Brain.* 2004;127(2):321-329.
<https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=106590324&site=ehost-live>
19. McKenzie JE, Brennan SE. *Chapter 12: Synthesizing and Presenting Findings Using Other Methods.*; 2022. www.training.cochrane.org/handbook.
20. Malacova E, Li J, Blair E, Mattes E, de Klerk N, Stanley F. Neighbourhood socioeconomic status and maternal factors at birth as moderators of the association between birth characteristics and school attainment: a population study of children attending government schools in Western Australia. *J Epidemiol Community Health (1978).* 2009;63(10):842-849. doi:10.1136/jech.2008.086033
21. Thomson HJ, Thomas S. The effect direction plot: visual display of non-standardised effects across multiple outcome domains. *Res Synth Methods.* 2013;4(1):95-101. doi:10.1002/jrsm.1060
22. Gale CR, O'Callaghan FJ, Bredow M, Martyn CN. The influence of head growth in fetal life, infancy, and childhood on intelligence at the ages of 4 and 8 years. *Pediatrics.* 2006;118(4):1486-1492. doi:10.1542/peds.2005-2629
23. Campbell M, McKenzie JE, Sowden A, et al. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: Reporting guideline. *The BMJ.* 2020;368. doi:10.1136/bmj.l6890
24. The World Bank. World Bank Country and Leading Groups. Available at: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups> Accessed on May 10, 2024.

25. Sandstead HH, Carter JP, House FR, McConnell F, Horton KB, Vander Zwag R. Nutritional deficiencies in disadvantaged preschool children. Their relationship to mental development. *Am J Dis Child*. 1971;121(6):455-463. doi:10.1001/archpedi.1971.02100170037001
26. Koshy B, Srinivasan M, Murugan TP, et al. Association between head circumference at two years and second and fifth year cognition. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):74. doi:10.1186/s12887-021-02543-0
27. Ferrer M, García-Esteban R, Iñiguez C, et al. Head circumference and child ADHD symptoms and cognitive functioning: results from a large population-based cohort study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019;28(3):377-388. doi:10.1007/s00787-018-1202-4
28. Álamo-Junquera D, Sunyer J, Iñiguez C, et al. Prenatal head growth and child neuropsychological development at age 14 months. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(5):661.e1-11. doi:10.1016/j.ajog.2014.12.001
29. Bakhiet SFA, Essa YAS, Dwieb AMM, et al. Correlations between intelligence, head circumference and height: Evidence from two samples in Saudi Arabia. *J Biosoc Sci*. 2017;49(2):276-280. doi:10.1017/S0021932016000249
30. Batterjee AA, Khaleefa O, Ashaer K, Lynn R. Normative data for IQ, height and head circumference for children in Saudi Arabia. *J Biosoc Sci*. 2013;45(4):451-459. doi:10.1017/S0021932013000102
31. Bergvall N, Iliadou A, Tuvemo T, Cnattingius S. Birth characteristics and risk of low intellectual performance in early adulthood: Are the associations confounded by socioeconomic factors in adolescence or familial effects? *Pediatrics*. 2006;117(3):714-721. doi:10.1542/peds.2005-0735
32. Boynton PL, Herbert KG. Correlational analyses of the influence of basal chronological age on IQ relationships to specified anthropometric measurements. *Hum Biol*. 1942;14:527-531.
33. Broekman BFP, Chan YH, Chong YS, et al. The influence of birth size on intelligence in healthy children. *Pediatrics*. 2009;123(6):e1011-6. doi:10.1542/peds.2008-3344
34. Camp BW, Broman SH, Nichols PL, Leff M. Maternal and neonatal risk factors for mental retardation: defining the “at-risk” child. *Early Hum Dev*. 1998;50(2):159-173. doi:10.1016/s0378-3732(97)00034-9
35. Caputo D V, Taub HB, Goldstein KM, et al. An evaluation of various parameters of maturity at birth as predictors of development at one year of life. *Percept Mot Skills*. 1974;39(1 Pt 2):631-652. doi:10.2466/pms.1974.39.1.631
36. Christian P, Murray-Kolb LE, Tielsch JM, Katz J, LeClerq SC, Khatry SK. Associations between preterm birth, small-for-gestational age, and neonatal morbidity and cognitive function among school-age children in Nepal. *BMC Pediatr*. 2014;14:58. doi:10.1186/1471-2431-14-58
37. Dolk H. The predictive value of microcephaly during the first year of life for mental retardation at seven years. *Dev Med Child Neurol*. 1991;33(11):974-983. doi:10.1111/j.1469-8749.1991.tb14813.x
38. Dupont C, Castellanos-Ryan N, Séguin JR, et al. The Predictive Value of Head Circumference Growth during the First Year of Life on Early Child Traits. *Sci Rep*. 2018;8(1):9828. doi:10.1038/s41598-018-28165-8
39. Gale CR, Walton S, Martyn CN. Foetal and postnatal head growth and risk of cognitive decline in old age. *Brain*. 2003;126(Pt 10):2273-2278. doi:10.1093/brain/awg225
40. Gampel SB, Nomura Y. Short and Long-Term Effects of Compromised Birth Weight, Head Circumference, and Apgar Scores on Neuropsychological Development. *J Psychol Abnorm Child*. 2014;3(3). doi:10.4172/2329-9525.1000127

41. Han K, Hadjipantelis PZ, Wang JL, et al. Functional principal component analysis for identifying multivariate patterns and archetypes of growth, and their association with long-term cognitive development. *PLoS One*. 2018;13(11):e0207073. doi:10.1371/journal.pone.0207073
42. Hein S, Reich J, Thuma PE, Grigorenko EL. Physical growth and nonverbal intelligence: associations in Zambia. *J Pediatr*. 2014;165(5):1017-23.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2014.07.058
43. Heinonen K, Räikkönen K, Pesonen AK, et al. Prenatal and postnatal growth and cognitive abilities at 56 months of age: A longitudinal study of infants born at term. *Pediatrics*. 2008;121(5). doi:10.1542/peds.2007-1172
44. Huang C, Martorell R, Ren A, Li Z. Cognition and behavioural development in early childhood: the role of birth weight and postnatal growth. *Int J Epidemiol*. 2013;42(1):160-171. doi:10.1093/ije/dys207
45. Ivanovic DM, Leiva BP, Castro CG, et al. Brain development parameters and intelligence in Chilean high school graduates. *Intelligence*. 2004;32(5):461-479. doi:10.1016/j.intell.2004.07.001
46. Ivanovic DM, Leiva BP, Pérez HT, et al. Head size and intelligence, learning, nutritional status and brain development. Head, IQ, learning, nutrition and brain. *Neuropsychologia*. 2004;42(8):1118-1131. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2003.11.022
47. Ivanovic DM, Pérez HT, Leiva BP, et al. Neuropsychological Parameters Affecting the Academic Aptitude Test (AAT) Achievement at the End of High School in 1996 and Their Impact on Job Status in 2002: A Multifactorial Approach in a Follow-up Study. In: *Focus on Neuropsychology Research*. Nova Science Publishers; 2006:103-140.
48. Ivanovic DM, Rodríguez MDPN, Pérez HT, et al. Impact of nutritional status at the onset of elementary school on academic aptitude test achievement at the end of high school in a multicausal approach. *Br J Nutr*. 2009;102(1):142-154. doi:10.1017/S0007114508184665
49. Jaekel J, Sorg C, Baeuml J, Bartmann P, Wolke D. Head growth and intelligence from birth to adulthood in very preterm and term born individuals. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2019;25(1):48-56. doi:10.1017/S135561771800084X
50. Jensen RB, Juul A, Larsen T, Mortensen EL, Greisen G. Cognitive ability in adolescents born small for gestational age: Associations with fetal growth velocity, head circumference and postnatal growth. *Early Hum Dev*. 2015;91(12):755-760. doi:10.1016/j.earlhumdev.2015.08.014
51. Kirkegaard H, Möller S, Wu C, et al. Associations of birth size, infancy, and childhood growth with intelligence quotient at 5 years of age: a Danish cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(1):96-105. doi:10.1093/ajcn/nqaa051
52. Klein RE, Kagan J, Freeman HE, Yarbrough C, Habicht JP. Is big smart?: The relation of growth to cognition. *J Health Soc Behav*. 1972;13(3):219-225. doi:10.2307/2136759
53. Kroupina MG, Eckerle JK, Fuglestad AJ, et al. Associations between physical growth and general cognitive functioning in international adoptees from Eastern Europe at 30 months post-arrival. *J Neurodev Disord*. 2015;7(1). doi:10.1186/s11689-015-9132-7
54. Lee JJ, McGue M, Iacono WG, Michael AM, Chabris CF. The causal influence of brain size on human intelligence: Evidence from within-family phenotypic associations and GWAS modeling. *Intelligence*. 2019;75:48-58. doi:10.1016/j.intell.2019.01.011
55. Lei X, Zhang Y, Fang F, Wu T, Chen Y, Zhang J. Choosing the Best Newborn Anthropometric Measure Associated With the Risks and Outcomes of Intrauterine Growth Restriction. *Clin Pediatr (Phila)*. 2015;54(14):1315-1321. doi:10.1177/0009922815579688
56. Lewis BA, Aram DM, Horwitz SJ. Language and motor findings in benign megalencephaly. *Percept Mot Skills*. 1989;68(3 Pt 2):1051-1054. doi:10.2466/pms.1989.68.3c.1051

57. Lira PIC, Eickmann SH, Lima MC, Amorim RJ, Emond AM, Ashworth A. Early head growth: relation with IQ at 8 years and determinants in term infants of low and appropriate birthweight. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(1):40-46. doi:10.1111/j.1469-8749.2009.03353.x
58. Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T. Birth characteristics and different dimensions of intellectual performance in young males: a nationwide population-based study. *Acta Paediatr*. 2003;92(10):1138-1143.
59. Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T. *Intellectual and Psychological Performance in Males Born Small for Gestational Age With and Without Catch-Up Growth.*; 2001.
60. McCall RB, Meyers EDJ, Hartman J, Roche AF. Developmental changes in head-circumference and mental-performance growth rates: a test of Epstein's phrenoblysis hypothesis. *Dev Psychobiol*. 1983;16(6):457-468. doi:10.1002/dev.420160602
61. Miller L, Chan W, Tirella L, Perrin E. Outcomes of children adopted from Eastern Europe. *Int J Behav Dev*. 2009;33(4):289-298. doi:10.1177/0165025408098026
62. Nelson KB, Deutschberger J. *Head Size at One Year as a Predictor of Four-Year IQ*. Vol 12.; 1970.
63. Nicolaou L, Ahmed T, Bhutta ZA, et al. Factors associated with head circumference and indices of cognitive development in early childhood. *BMJ Glob Health*. 2020;5(10). doi:10.1136/bmjgh-2020-003427
64. Park H, Bothe D, Holsinger E, Kirchner HL, Olness K, Mandalakas A. The impact of nutritional status and longitudinal recovery of motor and cognitive milestones in internationally adopted children. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(1):105-116. doi:10.3390/ijerph8010105
65. Petersson S, Pedersen NL, Schalling M, Lavebratt C. Primary megalencephaly at birth and low intelligence level. *Neurology*. 1999;53(6):1254-1259. doi:10.1212/wnl.53.6.1254
66. Pongcharoen T, Ramakrishnan U, DiGirolamo AM, et al. Influence of prenatal and postnatal growth on intellectual functioning in school-aged children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(5):411-416. doi:10.1001/archpediatrics.2011.1413
67. Raikonen K, Kajantie E, Pesonen AK, et al. Early life origins cognitive decline: findings in elderly men in the Helsinki Birth Cohort Study. *PLoS One*. 2013;8(1):e54707. doi:10.1371/journal.pone.0054707
68. Räikkönen K, Forsén T, Henriksson M, et al. Growth trajectories and intellectual abilities in young adulthood. *Am J Epidemiol*. 2009;170(4):447-455. doi:10.1093/aje/kwp132
69. Reolon RK, Rotta NT, Agranonik M, Moura Da Silva AA, Goldani MZ. *Influence of Intrauterine and Extrauterine Growth on Neurodevelopmental Outcome of Monozygotic Twins*. Vol 41.; 2008. www.bjournal.com.br
70. Rose SA. Relation between physical growth and information processing in infants born in India. *Child Dev*. 1994;65(3):889-902.
71. Rushton JP. Cranial Size and IQ in Asian Americans From Birth to Age Seven. Published online 1994.
72. Scharf RJ, Rogawski ET, Murray-Kolb LE, et al. Early childhood growth and cognitive outcomes: Findings from the MAL-ED study. *Matern Child Nutr*. 2018;14(3):e12584. doi:10.1111/mcn.12584
73. Sells CJ. Microcephaly in a normal school population. *Pediatrics*. 1977;59(2):262-265. <https://pediatrics.aappublications.org/content/59/2/262.long>
74. Silva A, Metha Z, FJ O. The relative effect of size at birth, postnatal growth and social factors on cognitive function in late childhood. *Ann Epidemiol*. 2006;16(6):469-476. doi:10.1016/j.annepidem.2005.06.056

75. Silventoinen K, Iacono WG, Krueger R, McGue M. Genetic and environmental contributions to the association between anthropometric measures and IQ: A study of Minnesota Twins at age 11 and 17. *Behav Genet.* 2012;42(3):393-401. doi:10.1007/s10519-011-9521-y
76. Smithers LG, Lynch JW, Yang S, Dahhou M, Kramer MS. Impact of neonatal growth on IQ and behavior at early school age. *Pediatrics.* 2013;132(1):e53-60. doi:10.1542/peds.2012-3497
77. Strauss RS, Dietz WH. Growth and development of term children born with low birth weight: effects of genetic and environmental factors. *J Pediatr.* 1998;133(1):67-72. doi:10.1016/s0022-3476(98)70180-5
78. Veena SR, Krishnaveni G V, Wills AK, et al. Association of Birthweight and Head Circumference at Birth to Cognitive Performance in 9-to 10-Year-Old Children in South India: Prospective Birth Cohort Study. *Pediatr Res.* 2010;67(4):424-429. doi:10.1203/PDR.0b013e3181d00b45
79. Weinberg WA, Dietz SG, Penick EC, McAlister WH. Intelligence, reading achievement, physical size and social class. A study of St. Louis Caucasian boys aged 8-0 to 9-6 years, attending regular schools. *J Pediatr.* 1974;85(4):482-489. doi:10.1016/s0022-3476(74)80449-x
80. Wright CM, Emond A. Head growth and neurocognitive outcomes. *Pediatrics.* 2015;135(6):e1393-8. doi:10.1542/peds.2014-3172
81. Bach CC, Henriksen TB, Larsen RT, Aagaard K, Matthiesen NB. Head circumference at birth and school performance: a nationwide cohort study of 536,921 children. *Pediatr Res.* 2020;87(6):1112-1118. doi:10.1038/s41390-019-0683-2
82. Ivanovic DM, Almagià AF, Arancibia VC, et al. A multifactorial approach of nutritional, intellectual, brain development, cardiovascular risk, socio-economic, demographic and educational variables affecting the scholastic achievement in Chilean students: An eight- year follow-up study. *PLoS One.* 2019;14(2). doi:10.1371/journal.pone.0212279
83. Ivanovic DM, Ibaceta C V, Correa PB, et al. Brain development and scholastic achievement in the Education Quality Measurement System tests in Chilean school-aged children. *Pediatr Res.* 2014;75(3):464-470. doi:10.1038/pr.2013.232
84. Ivanovic DM, Valenzuela RB, Almagià AF, et al. Impact of anthropometric nutritional parameters on the university selection test in Chile: A multifactorial approach. *Nutrition.* 2019;57:74-83. doi:10.1016/j.nut.2018.05.035
85. Li H, DiGirolamo AM, Barnhart HX, Stein AD, Martorell R. Relative importance of birth size and postnatal growth for women's educational achievement. *Early Hum Dev.* 2004;76(1):1-16. doi:10.1016/j.earlhumdev.2003.09.007
86. Smith RD. Abnormal head circumference in learning-disabled children. *Dev Med Child Neurol.* 1981;23(5):626-632. doi:10.1111/j.1469-8749.1981.tb02044.x
87. Toro Diaz TA, Almagia Flores AA, Ivanovic Marincovich DM. [Anthropometric assessment and school achievement in school-age children from high school in Valparaiso, Chile]. *Arch Latinoam Nutr.* 1998;48(3):201-209.
88. Ivanovic D, Del P Rodríguez M, Pérez H, et al. Twelve-year follow-up study of the impact of nutritional status at the onset of elementary school on later educational situation of Chilean school-age children. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(1):18-31. doi:10.1038/sj.ejcn.1602672
89. Pandey S, Devasenapathy N, Sinha S, et al. Childhood Head Growth and Educational Attainment in an Indian Cohort. *Indian Pediatr.* 2022;59(1):13-20. doi:10.1007/s13312-022-2412-x
90. Dekhtyar S, Wang HX, Scott K, Goodman A, Koupil I, Herlitz A. Associations of head circumference at birth with earlylife school performance and later-life occupational prestige. *Longit Life Course Stud.* 2015;6(1):26-42. doi:10.14301/llcs.v6i1.308

91. Hickey L, Burnett A, Spittle AJ, et al. Extreme prematurity, growth and neurodevelopment at 8 years: a cohort study. *Arch Dis Child*. 2021;106(2):160-166. doi:10.1136/archdischild-2019-318139
92. Kan E, Roberts G, Anderson PJ, Doyle LW. The association of growth impairment with neurodevelopmental outcome at eight years of age in very preterm children. *Early Hum Dev*. 2008;84(6):409-416. doi:10.1016/j.earlhumdev.2007.11.002
93. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T, et al. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics*. 2015;128(4):e899-906. doi:10.1542/peds.2011-0282
94. Cooke RWI. Perinatal and postnatal factors in very preterm infants and subsequent cognitive and motor abilities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(1):F60-3. doi:10.1136/adf.2004.059188
95. Do CHT, Børresen ML, Pedersen FK, Nguyen TT, Nguyen HT, Kruse AY. Poor Head Growth Is Associated with Later Mental Delay among Vietnamese Preterm Infants: A Follow-up Study. *J Trop Pediatr*. 2021;67(1). doi:10.1093/tropej/fmaa117
96. Guellec I, Marret S, Baud O, et al. Intrauterine Growth Restriction, Head Size at Birth, and Outcome in Very Preterm Infants. *J Pediatr*. 2015;167(5):975-81.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2015.08.025
97. Kuban KCK, Allred EN, O'Shea TM, et al. Developmental correlates of head circumference at birth and two years in a cohort of extremely low gestational age newborns. *J Pediatr*. 2009;155(3):343-344. doi:10.1016/j.jpeds.2009.04.002
98. Leppänen M, Lapinleimu H, Lind A, et al. Antenatal and postnatal growth and 5-year cognitive outcome in very preterm infants. *Pediatrics*. 2014;133(1):63-70. doi:10.1542/peds.2013-1187
99. Lidzba K, Rodemann S, Goelz R, Krägeloh-Mann I, Bevo A. Growth in very preterm children: Head growth after discharge is the best independent predictor for cognitive outcome. *Early Hum Dev*. 2016;103:183-188. doi:10.1016/j.earlhumdev.2016.09.016
100. Neubauer V, Fuchs T, Griesmaier E, Kager K, Pupp-Peglow U, Kiechl-Kohlendorfer U. Poor postdischarge head growth is related to a 10% lower intelligence quotient in very preterm infants at the chronological age of five years. *Acta Paediatr*. 2016;105(5):501-507. doi:10.1111/apa.13336
101. Raghuram K, Yang J, Church PT, et al. Head Growth Trajectory and Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Neonates. *Pediatrics*. 2017;140(1):1-10. doi:10.1542/peds.2017-0216
102. Raz S, DeBastos AK, Newman JB, et al. Physical growth in the neonatal intensive-care unit and neuropsychological performance at preschool age in very preterm-born singletons. *J Int Neuropsychol Soc*. 2015;21(2):126-136. doi:10.1017/S1355617715000077
103. Raz S, Newman JB, DeBastos AK, Peters BN, Batton DG. Postnatal growth and neuropsychological performance in preterm-birth preschoolers. *Neuropsychology*. 2014;28(2):188-201. doi:10.1037/neu0000038
104. Selvanathan T, Guo T, Kwan E, et al. Head circumference, total cerebral volume and neurodevelopment in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. Published online July 2021. doi:10.1136/archdischild-2020-321397
105. Yu WH, Wang ST, Chen LW, Lin YC, Huang CC. Effect of first-month head-size growth trajectory on cognitive outcomes in preterm infants. *J Formos Med Assoc*. Published online June 2021. doi:10.1016/j.jfma.2021.05.013
106. Charkaluk ML, Truffert P, Marchand-Martin L, et al. Very preterm children free of disability or delay at age 2: predictors of schooling at age 8: a population-based longitudinal study. *Early Hum Dev*. 2011;87(4):297-302. doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.01.033

107. Roberts G, Bellinger D, McCormick MC. A cumulative risk factor model for early identification of academic difficulties in premature and low birth weight infants. *Matern Child Health J*. 2007;11(2):161-172. doi:10.1007/s10995-006-0158-z
108. Wechsler D. WAIS-III: Administration and Scoring Manual. . San Antonio, TX: Psychological Corporation. Published online 1997.
109. Bayley N. Bayley scales of infant development. San Antonio, TX: The Psychological Corporation. Published online 1969.
110. Brinkis R, Albertsson-Wikland K, Tamelienė R, et al. Impact of Early Nutrient Intake and First Year Growth on Neurodevelopment of Very Low Birth Weight Newborns. *Nutrients*. 2022;14(18):N.PAG – N.PAG. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=159338110&site=ehost-live&authtype=ip,uid>
111. Cooke RWI. Are there critical periods for brain growth in children born preterm? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(1). doi:10.1136/adc.2005.077438
112. Kim HS, Kim EK, Park HK, Ahn DH, Kim MJ, Lee HJ. Cognitive Outcomes of Children with Very Low Birth Weight at 3 to 5 Years of Age. *J Korean Med Sci*. 2020;35(1):e4. doi:10.3346/jkms.2020.35.e4
113. Hack M, Breslau N, Fanaroff AA. Differential effects of intrauterine and postnatal brain growth failure in infants of very low birth weight. *Am J Dis Child*. 1989;143(1):63-68. doi:10.1001/archpedi.1989.02150130073018
114. Hack M, Breslau N, Weissman B, Aram D, Klein N, Borawski E. Effect of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities at school age. *N Engl J Med*. 1991;325(4):231-237. doi:10.1056/NEJM199107253250403
115. Powls A, Botting N, Cooke RW, Pilling D, Marlow N. Growth impairment in very low birthweight children at 12 years: correlation with perinatal and outcome variables. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996;75(3):F152-7. doi:10.1136/fn.75.3.f152
116. Stathis SL, O'Callaghan M, Harvey J, Rogers Y. Head circumference in ELBW babies is associated with learning difficulties and cognition but not ADHD in the school-aged child. *Dev Med Child Neurol*. 1999;41(6):375-380. doi:10.1017/s0012162299000833
117. Lorenz JM, Whitaker AH, Feldman JF, et al. Indices of body and brain size at birth and at the age of 2 years: relations to cognitive outcome at the age of 16 years in low birth weight infants. *J Dev Behav Pediatr*. 2009;30(6):535-543. doi:10.1097/DBP.0b013e3181c35ee4
118. Sammallahti S, Pyhälä R, Lahti M, et al. Infant growth after preterm birth and neurocognitive abilities in young adulthood. *J Pediatr*. 2014;165(6):1109-1115.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2014.08.028
119. Gross SJ, Kosmetatos N, Grimes CT, Williams ML. Newborn head size and neurological status. Predictors of growth and development of low birth weight infants. *Am J Dis Child*. 1978;132(8):753-756. doi:10.1001/archpedi.1978.02120330025005
120. Nash A, Dunn M, Asztalos E, Corey M, Mulvihill-Jory B, O'Connor DL. Pattern of growth of very low birth weight preterm infants, assessed using the WHO growth standards, is associated with neurodevelopment. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. 2011;36(4):562-569. doi:10.1139/h11-059
121. Koller H, Lawson K, Rose SA, Wallace I, McCarton C. Patterns of cognitive development in very low birth weight children during the first six years of life. *Pediatrics*. 1997;99(3):383-389. doi:10.1542/peds.99.3.383

122. Lundgren EM, Tuvemo T, Gustafsson J. Short adult stature and overweight are associated with poor intellectual performance in subjects born preterm. *Horm Res Paediatr*. 2011;75(2):138-145. doi:10.1159/000322015
123. Wang PW, Fang LJ, Tsou KI. The growth of very-low-birth-weight infants at 5 years old in Taiwan. *Pediatr Neonatol*. 2014;55(2):114-119. doi:10.1016/j.pedneo.2013.08.001
124. Hack M, Breslau N. Very low birth weight infants: effects of brain growth during infancy on intelligence quotient at 3 years of age. *Pediatrics*. 1986;77(2):196-202.
125. Fattal-Valevski A, Toledano-Alhadeef H, Leitner Y, Geva R, Eshel R, Harel S. Growth patterns in children with intrauterine growth retardation and their correlation to neurocognitive development. *J Child Neurol*. 2009;24(7):846-851. doi:10.1177/0883073808331082
126. Ochiai M, Nakayama H, Sato K, et al. Head circumference and long-term outcome in small-for-gestational age infants. *J Perinat Med*. 2008;36(4):341-347. doi:10.1515/JPM.2008.042
127. Frisk V, Amsel R, Whyte HEA. The importance of head growth patterns in predicting the cognitive abilities and literacy skills of small-for-gestational-age children. *Dev Neuropsychol*. 2002;22(3):565-593. doi:10.1207/S15326942DN2203_2
128. Wilmington DE. Wide Range Achievement Test (3rd ed.). . *Wide Range Inc* . Published online 1993.
129. Woodcock RW. Woodcock Reading Mastery Tests–Revised. American Guidance Service, Inc. Toronto, Canada: Psycan. Published online 1987.
130. Ivanovic DM, Pérez HT, Olivares MG, Díaz NS, Leyton BD, Ivanovic RM. Scholastic achievement: A multivariate analysis of nutritional, intellectual, socioeconomic, sociocultural, familial, and demographic variables in Chilean school-age children. *Nutrition*. 2004;20(10):878-889. doi:10.1016/j.nut.2004.06.009
131. Larroque B, Bertrais S, Czernichow P, Léger J. School difficulties in 20-year-olds who were born small for gestational age at term in a regional cohort study. *Pediatrics*. 2001;108(1):111-115. doi:10.1542/peds.108.1.111
132. Victora CG, Horta BL, de Mola CL, et al. Association between breastfeeding and intelligence, educational attainment, and income at 30 years of age: A prospective birth cohort study from Brazil. *Lancet Glob Health*. 2015;3(4):e199-e205. doi:10.1016/S2214-109X(15)70002-1
133. Innis SM. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. . *J Nutr* 2007. 2007;137(4):855-859.
134. Ferreira HDS, Xavier Júnior AFS, De Assunção ML, Dos Santos EA, Horta BL. Effect of breastfeeding on head circumference of children from impoverished communities. *Breastfeeding Medicine*. 2013;8(3):294-301. doi:10.1089/bfm.2012.0105
135. Trude ACB, Richter LM, Behrman JR, Stein AD, Menezes AMB. *Effects of Responsive Caregiving and Learning Opportunities during Pre-School Ages on the Association of Early Adversities and Adolescent Human Capital: An Analysis of Birth Cohorts in Two Middle-Income Countries*. Vol 5.; 2021. www.thelancet.com/child-adolescent
136. Lawn JE, Ohuma EO, Bradley E, et al. Small babies, big risks: global estimates of prevalence and mortality for vulnerable newborns to accelerate change and improve counting. *The Lancet*. 2023;401(10389):1707-1719. doi:10.1016/S0140-6736(23)00522-6
137. Hunt, Earl B. (2010). Human Intelligence. Cambridge University Press. p. 389. ISBN 978-1139495110.
138. Beck IH, Bilenberg N, Davidsen KA, Rasmussen AA, Boye H, Jensen TK. Prenatal and early childhood predictors of intelligence quotient (IQ) in 7-year-old Danish children from the Odense Child Cohort. *Scand J Public Health*. doi:10.1177/14034948221077463

5. Artigo 2

Association between head circumference at birth, intelligence and educational attainment in young adults: Data from the 1993 Pelotas Birth Cohort

Title

Association between head circumference at birth, intelligence and educational attainment in young adults: Data from the 1993 Pelotas Birth Cohort

Author names

Marina B O Freire^{a,b}; Rebecca Slater^b; Thiago M Santos^{a,c}; Bruna G C da Silva^a; Luke Baxter^{b*}; Helen Gonçalves^a; Fernando C Wehrmeister^a; Ana M B Menezes^a

Author affiliations

^a Postgraduate Programme in Epidemiology, Universidade Federal de Pelotas, Brazil

^b Department of Paediatrics, University of Oxford, UK

^c Gender and Women's Health Unit, Nossal Institute for Global Health, School of Population and Global Health, University of Melbourne, 207 Bouverie St, Carlton, VIC, 3053, Australia

Abstract

Background: Smaller head circumferences have been associated with lower intelligence in childhood. We aimed to investigate the association between head circumference at birth, intelligence quotient (IQ), and education attainment in young adulthood, exploring the nonlinearity of the association.

Methods: A population-based birth cohort study was launched in 1993 in Pelotas, Brazil; 5249 neonates were included. Head circumference was measured after delivery. IQ (Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd version) and educational attainment were evaluated at 18 and 22 years, respectively. We conducted a multivariate linear regression including transformations of the head circumference using fractional polynomials.

Results: A total of 4017 and 3776 participants were included in the IQ and educational attainment analysis, respectively. We found a positive, non-linear association between head circumference and both IQ and educational attainment. Participants who were born with head circumferences z-scores of -3, -2, 0 and 2 presented a mean IQ of 94.2 (CI95% 92.7; 95.8), 95.2 (CI95% 94.2; 96.2), 96.4 (CI95% 96.0; 96.8), and 97.0 (CI95% 96.3; 97.8). Individuals with z-scored head circumferences at birth of -3, -2, 0 and 2 had a mean of 9.4 (CI95% 9.1; 9.8), 9.6 (CI95% 9.4; 9.8), 9.8 (CI95% 9.7; 9.8), and 9.8 (CI95% 9.6; 9.9) complete years of studying.

Conclusion: Head circumference at birth is positively associated with later IQ and educational attainment, with stronger associations in the lower extreme of the head circumference distribution. Establishing a reliable relationship between head circumference at birth and IQ would give us the opportunity to identify children at risk and implement changes.

Key words

Head circumference; intelligence; cognition; schooling; educational attainment; birth cohort; cohort studies

Key messages

- We investigated the association between head circumference at birth and intelligence quotient (IQ) and education attainment in young adulthood, with focus on exploring the nonlinearity of the association.
- Head circumference at birth was positively associated with both IQ and educational attainment, with stronger association in those born with smaller head circumference.
- Establishing a reliable relationship between head circumference at birth and IQ creates an opportunity to identify children at risk of developmental delay and target them for early childhood interventions.

Introduction

Throughout life, intelligence and educational attainment have a dramatic impact on long-term health, social status, financial and wellbeing outcomes, with both higher intelligence quotient (IQ) and number of completed years of study being associated with employment success, higher income in later life and lower morbidity and mortality rates.^{1,2} Identifying children at higher risk of having a lower IQ, or perhaps more importantly, having a reduced likelihood of achieving high educational attainment, is of value because directing efforts to this group could both improve individual outcomes and contribute to greater societal development.³ This is particularly relevant in low-and-middle-income countries, where poverty and undernutrition are highly prevalent and can have a great impact on growth and development.⁴

Previous studies have shown that head circumference can be used as a reasonable surrogate for brain volume,⁵ which could justify its association with intelligence.^{6–8} This is important because head circumference at birth is relatively easy to measure globally and is a valuable tool that could be used to predict children at risk of not reaching their academic potential due to early adversities. Establishing a reliable relationship between head circumference at birth and IQ would give us the opportunity to identify children at risk and implement changes.

However, studies to date that have looked at the relationship between head circumference and IQ are limited by selection bias,^{9–11} lack of adjustment for confounding^{10–12} and inappropriate adjustment for mediator variables.^{2,13} Furthermore, most studies have not considered the non-linear pattern of the association or have opted to categorise the head circumference rather than use continuous data,¹⁴ which fail to consider the full complexity of the relationship between head circumference and IQ. Additionally, most studies evaluated intelligence during childhood and education attainment was seldom explored, with controversial results.^{15,16} While IQ measures a range of mental abilities,¹ it is also important to consider its practical impact, which can be assessed by considering educational attainment.³

Therefore, we aimed to evaluate the association between head circumference at birth and IQ and educational attainment in young adulthood. We hypothesized that the associations between head

circumference and the outcomes of interest are non-linear, with both small and very large head circumferences being associated with lower levels of IQ and educational attainment. These hypotheses were built based on a systematic review on the topic conducted by our group.¹⁴

Methods

Study design and participants

Data were prospectively collected from an ongoing birth-cohort study in Brazil (1993 Pelotas Birth Cohort). During the whole year of 1993, all maternity hospitals in the city of Pelotas were visited daily and 5249 neonates whose families lived in the urban area were included. The initial refusal rate was less than 0.5%. The neonates were examined, and their mothers were interviewed soon after delivery. Since then, the cohort has been followed up on several occasions.^{17,18} Each assessment was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Pelotas School of Medicine. Participants (and their mothers at the early ages) provided written informed consent at each stage of the study. Further details on the study methodology are published elsewhere.¹⁹

Variables of interest

The predictor was the head circumference at birth, and it was measured using non-elastic tape, with 1 mm precision, by trained examiners who were part of the research team. The tape was placed at the level of the external occipital protuberance and the auricular pavilion, and the measurement was taken at the mean line of the frontal region of the neonate, directly on the scalp. For analytical purposes, the head circumference was standardised for age and sex based on the World Health Organization growth chart,²⁰ and the z-scores were calculated.

Two outcomes were investigated in this study. The IQ was measured using the Wechsler intelligence scale for adults (third version) and consisted of four subtests: arithmetic, picture completion, similarities, and digit span. Arithmetic, digit span and similarities are verbal subtests, which assess language, and verbal and abstract reasoning; picture completion is an execution subtest and assesses processing speed and problem resolution. The test was administered by trained psychologists when the participants were 18 years of age, and the total IQ score was adapted and standardised for the Brazilian population.²¹ Education attainment was assessed at the

age of 22 and corresponds to the total years of study which the participant had successfully completed.

Statistical analysis

The predictor (i.e. head circumference) and both outcomes (i.e. IQ and education attainment) were included as continuous variables in the analytical models. Based on our recent systematic review,¹⁴ we expected a non-linear association between head circumference and IQ. We initially tested this assumption by fitting a curve non-parametrically using the lowess (Locally Weighted Scatterplot Smoothing) technique.²² Given that it is not possible to adjust the association for a large set of confounders using the lowess technique and given the importance of adjusting for relevant confounders when analysing this relationship, we next investigated transformations of the head circumference using fractional polynomials. Fractional polynomials are a parametric technique that allows not only the fitting of non-linear curves but also the adjusting for confounders.²³

Multivariate linear models fit using the fractional polynomial method were adjusted for the following confound variables: sex; multiple birth; self-reported skin colour: white, black, pardo (triracial descendants of Southern Europeans, Indigenous Americans and West Africans), Asian, or indigenous; weight at birth; length at birth; gestational age at birth (based on the mother's last menstrual period); household income (divided in quintiles); maternal and paternal age; maternal and paternal education attainment (years of study successfully completed); maternal height; maternal parity; maternal smoking (mean number of cigarettes a day); maternal alcohol use (no, less than once a day and less the once a week, more than once a day or more than once a week); high blood pressure (self-reported); high blood sugar (self-reported); infection (self-reported) and anaemia (self-reported) during pregnancy. Except for the skin colour, which was collected at 15 years, all other covariates were assessed during the perinatal follow-up. To define the confounders included in the analysis, we built a conceptual model (Supplementary Figure S1).

In the present analysis, participants who had complete information for head circumference and at least one of the outcomes were included. All procedures described below were performed

separately for IQ and educational attainment. We performed multiple imputation using chained equations to deal with the missing values of the covariates;²⁴ twenty-five datasets were imputed.

Combining multiple imputation and fractional polynomials can be challenging.²⁵ Therefore, we adopted the following strategy: firstly, we included the head circumference (z-scores) without any additional transformation in the imputation model; then, we carried out several models including different head circumference transformations using fractional polynomials and the complete set of confounders. All possible pairs formed by the default powers recommended for the method (-2, -1, -0.5, 0, 0.5, 1, 2 and 3) were investigated; the transformation whose model had the higher F statistics was chosen. Afterwards, we ran a new imputation model including the chosen head circumference transformation rather than the original variable to ensure the compatibility between the imputation model and the final model. Lastly, we used the *margins* command for estimation of predicted values and their confidence intervals.

We conducted two sensitivity analysis comparing 1) the results adjusted for gestational age only with the results adjusted for the whole set of confounders, and 2) the multiple imputation analysis with the complete case analysis. Each curve was built including the head circumference transformation whose model had the best fitting in that situation. Comparison between the curves using the chosen fractional polynomials and the three models which had a similar performance to the best one were also presented.

The analyses were conducted using Stata 15.0 (StataCorp, College Station, TX, USA), and graphs were created in R version 4.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Results

A total of 4017 participants had complete datasets on head circumference and IQ, whilst 3776 individuals had full information for head circumference and educational attainment (Figure 1). Neither the IQ analysis sample nor the educational attainment analysis sample differed markedly from the original cohort (n=5249) in relation to the baseline characteristics (Table 1).

Of the full sample, 50.4% were women and 64.1% were white. Mothers and fathers had a median age of 26 and 29 years at participants' birth, respectively, and the median maternal parity was 2 years (Interquartile range (IQR): 1; 3 years). The median head circumference at birth was 35 centimetres (IQR: 34; 36 cm). In young adulthood, participants had a mean IQ scale of 96.5 (SD = 12.6) and a median educational attainment of 11 years of study (IQR: 8; 12 years).

The level of missing data was less than 3% for most confounder variables included in this study, except for skin colour (3.7% in the IQ sample and 6.2% in the educational attainment sample) and paternal educational attainment (7%). Counts and percentages of missing values for all study variables are presented in the Supplementary Table S1; multiple imputation was done for these covariates and details of the multiple imputation models adopted are shown in the Supplementary Table S2.

In the exploratory analysis, the non-linearity of the association was confirmed using the lowess technique (Supplementary Figure S2); next, we determined the best parametrization of the head circumference based on fractional polynomials and including the whole set of confounders, which was used in the main analyses. Details of this choice are provided in the Supplementary Materials (Supplementary Table S5-8).

Figure 2 shows a positive, non-linear association between head circumference at birth and IQ at 18 years. The association is stronger in the lower extreme of the head circumference distribution. Participants who had a head circumference three and two standard deviation (SD) below the mean had an IQ 2.2 points and 1.2 points lower than those at the mean head circumference, respectively. Afterwards, the association continues positively but progressively weaker, with head circumference increments beyond 0 Z-scores being associated with smaller increases in the mean IQ, until reaching a plateau around two SD above the mean. Young adults who were born with head circumferences of -3, -2, 0, and 2 presented a mean IQ of 94.2 (CI95% 92.7; 95.8), 95.2 (CI95% 94.2; 96.2), 96.4 (CI95% 96.0; 96.8), 97.0 (CI95% 96.3; 97.8), respectively (See Supplementary Table S3).

Similarly, head circumference at birth was positively associated with education attainment at 22 years (Figure 3). However, the mean of education attainment tended to plateau around the mean head circumference and to present a slight decrease after three standard deviations above the mean. The mean educational attainment of participants who were born with head circumferences of -3, -2, 0, 2 and 3 were 9.4 (CI95% 9.1; 9.8), 9.6 (CI95% 9.4; 9.8), 9.8 (CI95% 9.7; 9.8), 9.8 (CI95% 9.6; 9.9) and 9.7 (CI95% 9.5; 10.0), respectively (See Supplementary Table S4).

Sensitivity analysis comparing the multiple imputation results and the complete case analyses showed similar results, likewise the comparison of the four best choices of head circumference parametrization based on fractional polynomials (Supplementary Figures S3-S6), indicating the robustness of our findings. Crude associations (adjusted for gestational age only) pointed to a stronger association between head circumference and both outcomes (Supplementary Figures S3-4) than the observed in their adjusted models, as well as a less clear plateau pattern in the higher extreme of the head circumference.

Discussion

Our findings show that the head circumference at birth is positively associated with both IQ and educational attainment in young adults, with stronger association in those born with smaller head circumference. This supports other studies that suggest an association between head circumference and intelligence during childhood.⁶⁻⁸ However, the main contributions of the present study are 1) demonstrating that this observation persists into adulthood and extends to educational attainment, 2) providing a deeper understanding of the non-linearity of these associations and 3) extending the analysis to include a set of relevant confounders.

The magnitude and impact of our findings is profound in terms of public health. We found an increase in mean IQ of four points between the lower extreme of head circumference and the level of head circumference in which IQ plateaued at two standard deviations above the mean, representing almost one third of the IQ standard deviation from the studied sample. Economic report from the USA estimates that one additional IQ point increases lifetime earnings by 1.8–2.4%.²⁶

The association between head circumference and educational attainment followed a similar pattern to that observed for IQ. This finding was not surprising since the correlation between IQ and educational attainment within the birth cohort was high, however, educational attainment tells a slightly different story and describe a more comprehensive set of skills that are essential for success and fulfilment in day-to-day life. Our results show a mean difference of 0.6 completed years of study between the extreme values of head circumference. According to the National Longitudinal Mortality Study (NLMS),²⁷ this difference corresponds to a gain from 0.11 to 0.38 additional years of life. Additionally, as very similar results were observed across our multiple sensitivity analyses, this reinforces the robustness of our findings.

It is noteworthy that the predicted educational attainment remains below 11 years, even at the highest point of the curve (between 0 and 2 standard deviations above the mean). This cutoff is significant because it represents the total years of schooling required to complete basic education in Brazil at that time. Our findings are supported by data from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE), which indicate progress, though significant challenges remain. In 2022, the proportion of people aged 25 or older who had completed at least high school reached 53.2%, surpassing half of the population for the first time—a milestone previously achieved in 2019.²⁸ However, among Black or mixed-race individuals and those living in northeastern Brazil, this percentage is even lower.²⁸

We found evidence supporting the non-linearity of the association of interest, which is not considered in most published work. In addition, we considered head circumference as a continuous variable¹⁴, whereas some authors opted for categorising the head circumference, where values above 2 SD below the mean was the reference group most frequently chosen.^{7,29} Despite dealing with the non-linearity of the association, this approach is not ideal because it ignores a large amount of information.³⁰ Nevertheless, in agreement with these studies,³¹ we found a stronger association in the lower extreme of the head circumference distribution. However, we were still able to identify an increase of almost two points in the mean IQ from 2 SD below the mean to 2 SD above the mean. Kirkegaard *et al.* found a similar pattern by generating restricted cubic splines.³² They reported positive associations between head circumference at two years and IQ at five years, but their curve seemed to plateau earlier, when head circumference values reached 1 to 1.5 SD above the mean.³²

On the other hand, the direction of the association in the higher extreme of the head circumference distribution is still unclear.^{6,33–35} Petersson and colleagues found that a head circumference larger than the 98th percentile at birth was associated with an increase of 32% in the odds of low intellectual performance at military enrolment. Its sample size was large (n=144,273) and representative of men born in Sweden in the study period, but the measure of association was not controlled for confounders.³⁴ Very large head circumferences can be primary, resulting from increased brain tissue (megalocephaly), which is often familial and benign. Alternatively, they can be secondary to various conditions such as hydrocephalus, cerebral edema, thickened calvarium, or brain tumors, which could potentially explain these findings. Although we did not find a non-monotonic relationship as we had expected, the confidence intervals in the upper extreme of the head circumference included lower values of IQ. However, these intervals were large due to the small number of participants who presented head circumferences larger than 3 SD above the mean in our birth cohort (n=57, data not shown). Concerning education attainment, we observed a decrease of only 0.1 years of schooling in the upper extreme of the distribution, so we cannot confirm or refute our initial hypothesis.

The strengths of our study are its population-based design and high follow-up rates. The baseline characteristics are quite similar between the full cohort and the analytical sample, and there is no differential follow-up losses related to the head circumference, suggesting a low risk of selection bias. Due to the prospective measurements of the variables of interest made by trained interviewers, the risk of information bias is also low, and even if present, it would be non-differential, underestimating the measure of association. We included relevant confounders in the analysis, such as income and parental educational attainment, and extend the adjustment for factors scarcely included in previous studies, such as smoking, use of alcohol, hypertension, diabetes, anaemia, and infection during pregnancy, all related to intrauterine growth restriction.³⁶ Besides the maternal variables, paternal variables were also included.

The main limitation of our study was the unavailability of parental IQ data, but we included both maternal and paternal educational attainment as proxy measures. Genetic factors were not directly measured in this study; to account for parental growth, we included maternal height. Nevertheless, we do not believe that our findings could be fully explained by genetic factors.

Previous articles whose samples included twins^{37,38} or siblings³⁹ found positive association between head circumference and intelligence in intra-pair analysis,^{37,38} which allows the adjustment for shared genetic and environmental factors.

The measurement of the head circumference early in life is recommended and can allow the early identification of secondary disorders and reference to paediatric specialist physicians⁴⁰. Our study shows that healthy children with smaller head circumferences are also at risk of having worse developmental outcomes and could be potentially targeted for early childhood interventions. In this study, we did not explore the whole critical period of head growth, which encompasses the pregnancy and the first two years of life.⁴¹ On the other hand, it is particularly relevant identifying an early risk factor whose negative effect persists into adulthood. The next steps are investigating whether this association is modifiable for example by breastfeeding and nurturing home environments; the latter could be assessed through specific tools such as the Early Childhood Home Observation for Measurement of the Environment (EC-HOME) inventory, designed to measure the quantity and quality of stimulation, support, and structure available to a particular child in the child's home environment.⁴² In previous studies, these variables have been treated as confounders when included in the analysis model.^{32,43,44} This approach could underestimate the measure of association since their measurement were made after the head circumference evaluation. Furthermore, exploring stimulation and breastfeeding as interaction factors or in a mediation analysis represents an opportunity to investigate whether they could mitigate the negative effect of small head circumference on later outcomes.¹⁴

References

1. Batty GD, Deary IJ. Early life intelligence and adult health. *BMJ*. 2004;329(7466):585-586.
2. Flensburg-Madsen T, Eriksen HLF, Mortensen EL. Early life predictors of intelligence in young adulthood and middle age. *PLoS One*. 2020;15(1). doi:10.1371/journal.pone.0228144
3. Nandi A BJBS et al. The human capital and productivity benefits of early childhood nutritional interventions. *Child and adolescent health and development 3rd edn Washington DC: The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank*. Published online 2017:385-402.
4. Victora CG de OMHPBMSR. Worldwide timing of growth faltering: revisiting implications for interventions. *Pediatrics*. 2010;125(3):473-480.
5. Bartholomeusz HH CEKCM. Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children, and adults. *Neuropediatrics*. 2002;33:239-241.
6. Álamo-Junquera D, Sunyer J, Iñiguez C, et al. Prenatal head growth and child neuropsychological development at age 14 months. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(5):661.e1-661.e11. doi:10.1016/j.ajog.2014.12.001
7. Camargo-Figuera FA, Barros AJD, Santos IS, Matijasevich A, Barros FC. Early life determinants of low IQ at age 6 in children from the 2004 Pelotas Birth Cohort: A predictive approach. *BMC Pediatr*. 2014;14(1). doi:10.1186/s12887-014-0308-1
8. Dupont C, Castellanos-Ryan N, Séguin JR, et al. The predictive value of head circumference growth during the first year of life on early child traits. *Sci Rep*. 2018;8(1). doi:10.1038/s41598-018-28165-8
9. Caputo D V, Taub HB, Goldstein KM, et al. An evaluation of various parameters of maturity at birth as predictors of development at one year of life. *Percept Mot Skills*. 1974;39(1 Pt 2):631-652. doi:10.2466/pms.1974.39.1.631
10. Jaekel J, Sorg C, Baeuml J, Bartmann P, Wolke D. Head growth and intelligence from birth to adulthood in very preterm and term born individuals. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2019;25(1):48-56. doi:10.1017/S135561771800084X
11. Ivanovic DM, Leiva BP, Castro CG, et al. Brain development parameters and intelligence in Chilean high school graduates. *Intelligence*. 2004;32(5):461-479. doi:10.1016/j.intell.2004.07.001
12. Sandstead HH, Carter JP, House FR, McConnell F, Horton KB, Vander Zwag R. Nutritional deficiencies in disadvantaged preschool children. Their relationship to mental development. *Am J Dis Child*. 1971;121(6):455-463. doi:10.1001/archpedi.1971.02100170037001
13. Ivanovic DM, Rodríguez MDPN, Pérez HT, et al. Impact of nutritional status at the onset of elementary school on academic aptitude test achievement at the end of high school in a multicausal approach. *British Journal of Nutrition*. 2009;102(1):142-154. doi:10.1017/S0007114508184665
14. Freire MBO, Slater R, Santos TM, da Silva BGC, Baxter L, Menezes AMB. Research Square, doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3178364/v1>, 11 August 2023, preprint: not peer reviewed.
15. Pandey S, Devasenapathy N, Sinha S, et al. Childhood Head Growth and Educational Attainment in an Indian Cohort. *Indian Pediatr*. 2022;59(1):13-20. doi:10.1007/s13312-022-2412-x
16. Ivanovic D, Rodríguez M del P, Pérez H, et al. Twelve-year follow-up study of the impact of nutritional status at the onset of elementary school on later educational situation of Chilean school-age children. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(1):18-31. doi:10.1038/sj.ejcn.1602672

17. Gonçalves H, Assunção MCF, Wehrmeister FC, et al. Cohort profile update: The 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort follow-up visits in adolescence. *Int J Epidemiol*. 2014;43(4):1082-1088. doi:10.1093/ije/dyu077
18. 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(5):1389-1390E. doi:10.1093/ije/dyx249
19. Victora CG, Hallal PC, Araújo CLP, Menezes AMB, Wells JCK, Barros FC. Cohort profile: The 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2008;37(4):704-709. doi:10.1093/ije/dym177
20. Kiserud T, Benachi A, Hecher K, et al. The World Health Organization fetal growth charts: concept, findings, interpretation, and application. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2, S, SI):S619-S629. doi:10.1016/j.ajog.2017.12.010
21. Nascimento E. Adaptation, validation and standardization of the WAIS-III for a Brazilian sample. In: Wechsler D (ed). *WAIS-III: Manual for Administration and Evaluation*. São Paulo, Brazil . *House of Psychologist*. Published online 2004.
22. Cleveland WS, Devlin SJ. *Locally Weighted Regression: An Approach to Regression Analysis by Local Fitting*. Vol 83.; 1988.
23. Royston P, Sauerbrei W. *Multivariable Model-building: A Pragmatic Approach to Regression Analysis Based on Fractional Polynomials for Modelling Continuous Variables*. Wiley: Chichester, 2008.
24. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat Med*. 2011;30(4):377-399. doi:10.1002/sim.4067
25. Morris TP, White IR, Carpenter JR, Stanworth SJ, Royston P. Combining fractional polynomial model building with multiple imputation. *Stat Med*. 2015;34(25):3298-3317. doi:10.1002/sim.6553
26. US Environmental Protection Agency. The benefits and costs of the 19 clean air act, 1970 to 1990, appendix G, lead benefits analysis. Washington, DC: Environmental Protection Agency, 1997.
27. Cutler DM, Lleras-Muney A. Education and health: evaluating theories and evidence. National Bureau of Economic Research. 2006. Report No. 0898–2937.
28. Gomes I, Ferreira I. Agência IBGE Notícias. PNAD contínua: Em 2022, analfabetismo cai, mas continua mais alto entre idosos, pretos e pardos e no Nordeste. June 7, 2023. Available at: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/37089-em-2022-analfabetismo-cai-mas-continua-mais-alto-entre-idosos-pretos-e-pardos-e-no-nordeste> Accessed on March 10, 2025.
29. Bach CC, Henriksen TB, Larsen RT, Aagaard K, Matthiesen NB. Head circumference at birth and school performance: a nationwide cohort study of 536,921 children. *Pediatr Res*. 2020;87(6):1112-1118. doi:10.1038/s41390-019-0683-2
30. Altman, D.G. (2014). Categorizing Continuous Variables. In Wiley StatsRef: Statistics Reference Online (eds N. Balakrishnan, T. Colton, B. Everitt, W. Piegorisch, F. Ruggeri and J.L. Teugels). <https://doi.org/10.1002/9781118445112.stat04857>.
31. Koshy B, Srinivasan M, Murugan TP, et al. Association between head circumference at two years and second and fifth year cognition. *BMC Pediatr*. 2021;21(1). doi:10.1186/s12887-021-02543-0
32. Kirkegaard H, Möller S, Wu C, et al. Associations of birth size, infancy, and childhood growth with intelligence quotient at 5 years of age: A Danish cohort study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2020;112(1):96-105. doi:10.1093/ajcn/nqaa051

33. Heinonen K, Räikkönen K, Pesonen AK, et al. Prenatal and postnatal growth and cognitive abilities at 56 months of age: A longitudinal study of infants born at term. *Pediatrics*. 2008;121(5). doi:10.1542/peds.2007-1172
34. Petersson S, Pedersen NL, Schalling M, Lavebratt C. Primary megalencephaly at birth and low intelligence level. *Neurology*. 1999;53(6):1254-1259. doi:10.1212/wnl.53.6.1254
35. Lewis BA, Aram DM, Horwitz SJ. Language and motor findings in benign megalencephaly. *Percept Mot Skills*. 1989;68(3 Pt 2):1051-1054. doi:10.2466/pms.1989.68.3c.1051
36. Nardoza LMM, Caetano ACR, Zamarian ACP, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(5):1061-1077. doi:10.1007/s00404-017-4341-9
37. Weinberg WA, Dietz SG, Penick EC, McAlister WH. Intelligence, reading achievement, physical size and social class. A study of St. Louis Caucasian boys aged 8-0 to 9-6 years, attending regular schools. *J Pediatr*. 1974;85(4):482-489. doi:10.1016/s0022-3476(74)80449-x
38. Lee JJ, McGue M, Iacono WG, Michael AM, Chabris CF. The causal influence of brain size on human intelligence: Evidence from within-family phenotypic associations and GWAS modeling. *Intelligence*. 2019;75:48-58. doi:10.1016/j.intell.2019.01.011
39. Bergvall N, Iliadou A, Tuvemo T, Cnattingius S. Birth characteristics and risk of low intellectual performance in early adulthood: Are the associations confounded by socioeconomic factors in adolescence or familial effects? *Pediatrics*. 2006;117(3):714-721. doi:10.1542/peds.2005-0735
40. Recommendations for Preventive Pediatric Health Care. Bright Futures/American Academy of Pediatrics. April, 2023. Available at: https://downloads.aap.org/AAP/PDF/periodicity_schedule.pdf. Accessed on July 12nd, 2023.
41. Thompson RA NC. Developmental science and the media. Early brain development. . *Am Psychol* . 2001;56(1):5-15.
42. Bradley RH. Constructing and adapting causal and formative measures of family settings: the HOME inventory as illustration. *J Fam Theory Rev* 2015; 7: 381–414.
43. Gale CR, O'Callaghan FJ, Bredow M, Martyn CN. The influence of head growth in fetal life, infancy, and childhood on intelligence at the ages of 4 and 8 years. *Pediatrics*. 2006;118(4):1486-1492. doi:10.1542/peds.2005-2629
44. Lei X, Zhang Y, Fang F, Wu T, Chen Y, Zhang J. Choosing the best newborn anthropometric measure associated with the risks and outcomes of intrauterine growth restriction. *Clin Pediatr (Phila)*. 2015;54(14):1315-1321. doi:10.1177/0009922815579688

Tables

Table 1: Distribution of baseline characteristics in the full cohort and in the samples included in the present analyses.

Variables	Full Sample (n=5249)	IQ analysis sample (n=4017)	Educational attainment analysis sample (n=3776)
Sex – male	2603 (49.6%)	1964 (48.9%)	1764 (46.7%)
Multiple birth	81 (1.5%)	57 (1.4%)	50 (1.3%)
Skin Colour			
White	2769 (64.1%)	2477 (64.0%)	2241 (63.3%)
Black	611 (14.1%)	563 (14.6%)	533 (15.0%)
Pardo	784 (18.1%)	686 (17.7%)	634 (17.9%)
Asian	76 (1.8%)	69 (1.8%)	63 (1.8%)
Indigenous	83 (1.9%)	72 (1.9%)	72 (2.0%)
Head circumference at birth (cm)	35 (34-36) ^a	35 (34-36) ^a	35 (34-36) ^a
Weight at birth (g)	3156.6 (549.4) ^b	3182.8 (521.9) ^b	3180.4 (519.0) ^b
Length at birth (cm)	48.8 (2.4) ^b	48.8 (2.3) ^b	48.8 (2.3) ^b
Gestational age (weeks)	38 (37-39) ^a	38 (37-39) ^a	38 (37-39) ^a
Household income			
Q1 (poorest)	1031 (20.1%)	767 (19.4%)	705 (19.0%)
Q2	1195 (23.2%)	930 (23.6%)	842 (22.7%)
Q3	889 (17.3%)	694 (17.6%)	646 (17.4%)
Q4	1001 (19.5%)	791 (20.0%)	762 (20.6%)
Q5 (richest)	1021 (19.9%)	768 (19.4%)	753 (20.3%)
Maternal age (yrs)	26 (21-31) ^a	26 (21-31) ^a	26 (21-31) ^a
Paternal age (yrs)	29 (24-34) ^a	29 (24-34) ^a	29 (24-34) ^a
Maternal educational attainment (yrs)	6 (4-9) ^a	6 (4-9) ^a	6 (4-9) ^a

Paternal educational attainment (yrs)	6 (4-9) ^a	6 (4-8) ^a	6 (5-9) ^a
Maternal height (cm)	159.8 (6.8)	159.9 (6.6) ^b	159.9(6.7) ^b
Parity	2 (1-3) ^a	2 (1-3) ^a	2 (1-3) ^a
Smoking during pregnancy			
No	3443 (66.6%)	2689 (66.9%)	2546 (67.4%)
1-9 cigarettes/day	1099 (21.3%)	860 (21.4%)	786 (20.8%)
10 or more cigarettes/day	628 (12.1%)	468 (11.7%)	444 (11.8%)
Alcohol use during pregnancy			
No	4982 (94.9%)	3811 (94.9%)	3579 (94.8%)
Less than once a day and less than once a week	216 (4.1%)	168 (4.2%)	159 (4.2%)
More than once a day or more than once a week	51 (1.0%)	38 (0.9%)	38 (1.0%)
High blood pressure during pregnancy	806 (15.7%)	621 (15.8%)	568 (15.3%)
High blood sugar during pregnancy	142 (2.8%)	106 (2.7%)	103 (2.8%)
Infection during pregnancy	2125 (41.3%)	1634 (41.5%)	1559 (42.1%)
Anaemia during pregnancy	2320 (45.5%)	1808 (46.1%)	1704 (46.1%)

^a median (P50) and 25th percentile (P25) and 75th percentile (P75); ^b mean and standard deviation.

Figures

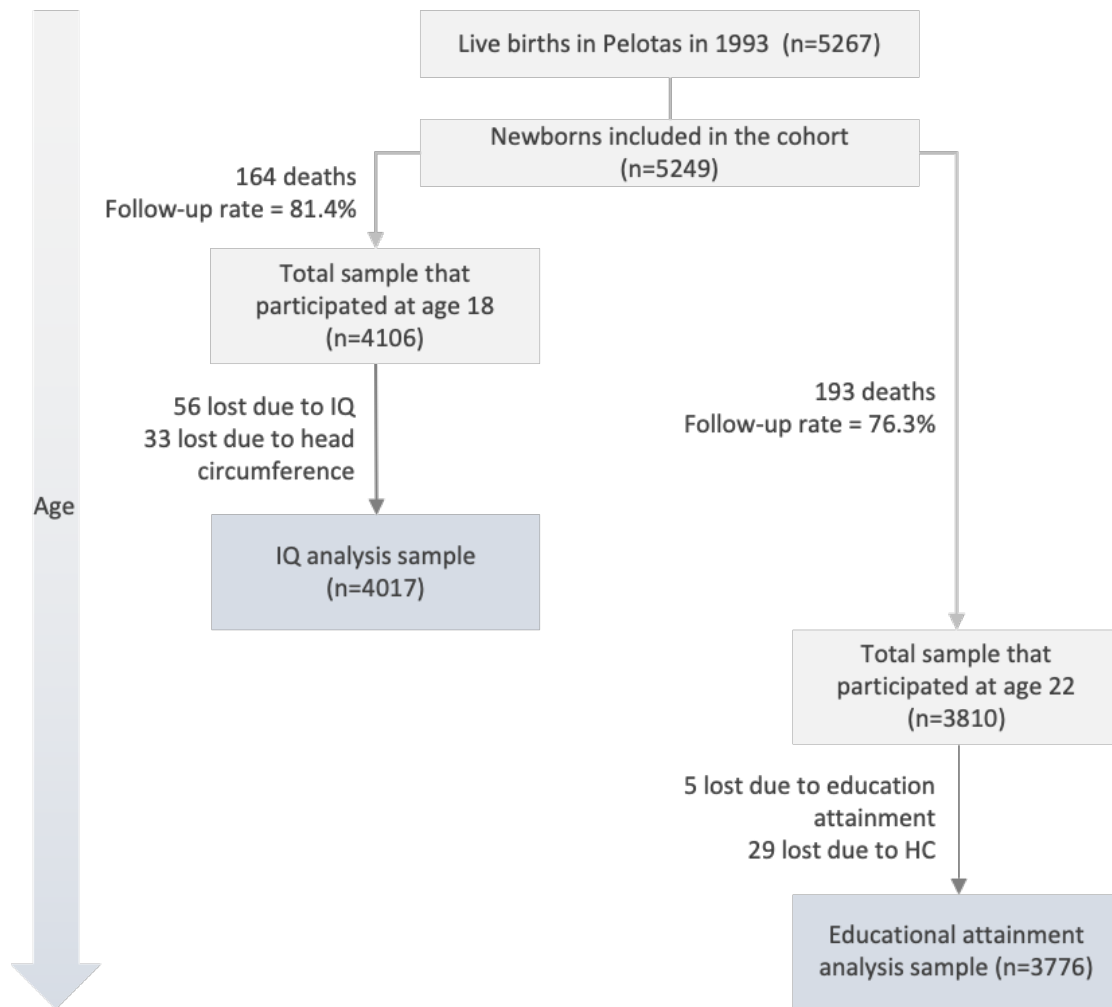


Figure 1: Participants flowchart of the analytical samples.

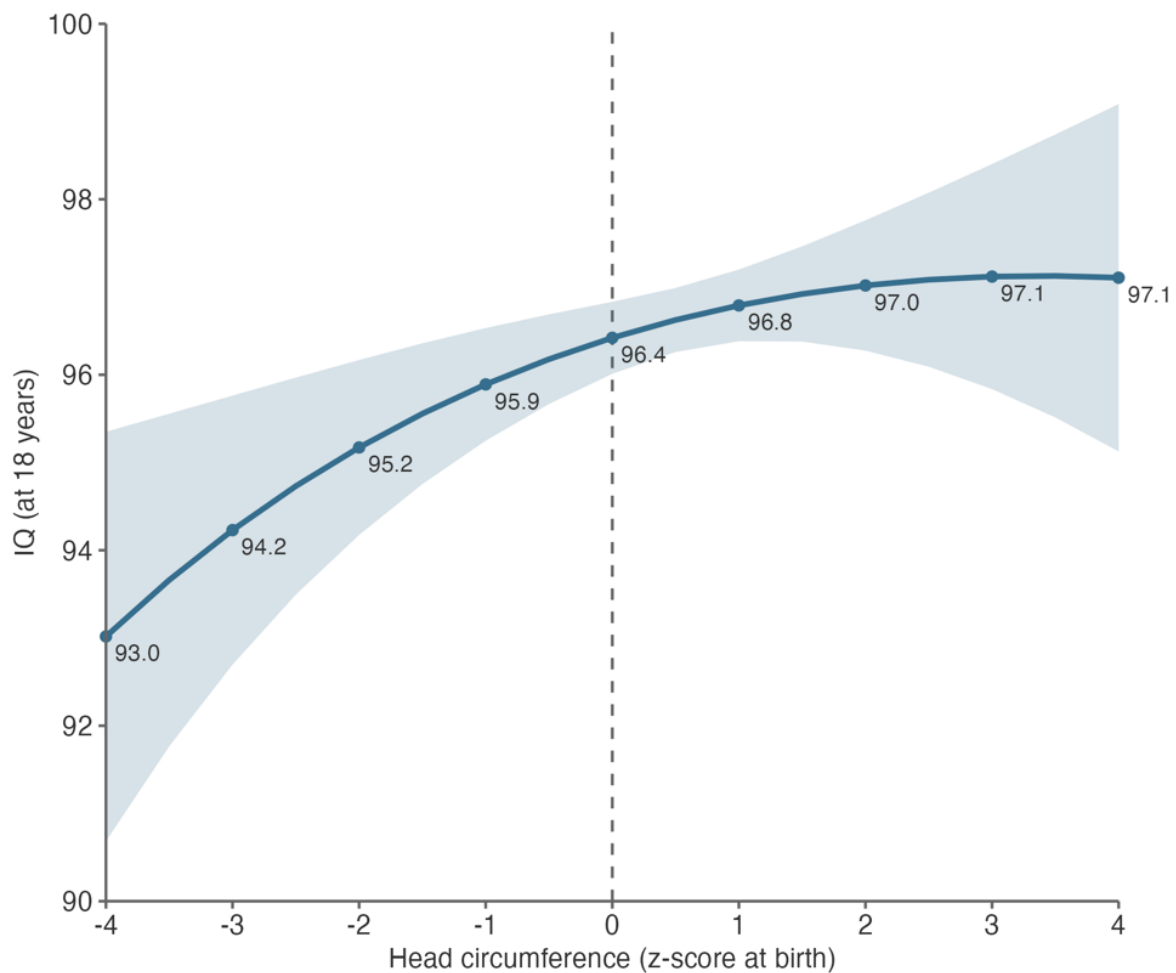


Figure 2: Association between head circumference at birth and IQ at 18 years in the 1993 Pelotas Birth Cohort after adjusting for perinatal and parental variables. Adjusted for sex, multiple birth, skin colour, weight at birth, length at birth, gestational age at birth, household income, maternal and paternal age, maternal and paternal education attainment, maternal height, parity, smoking, alcohol use, high blood pressure, high blood sugar, infection, and anaemia during pregnancy.

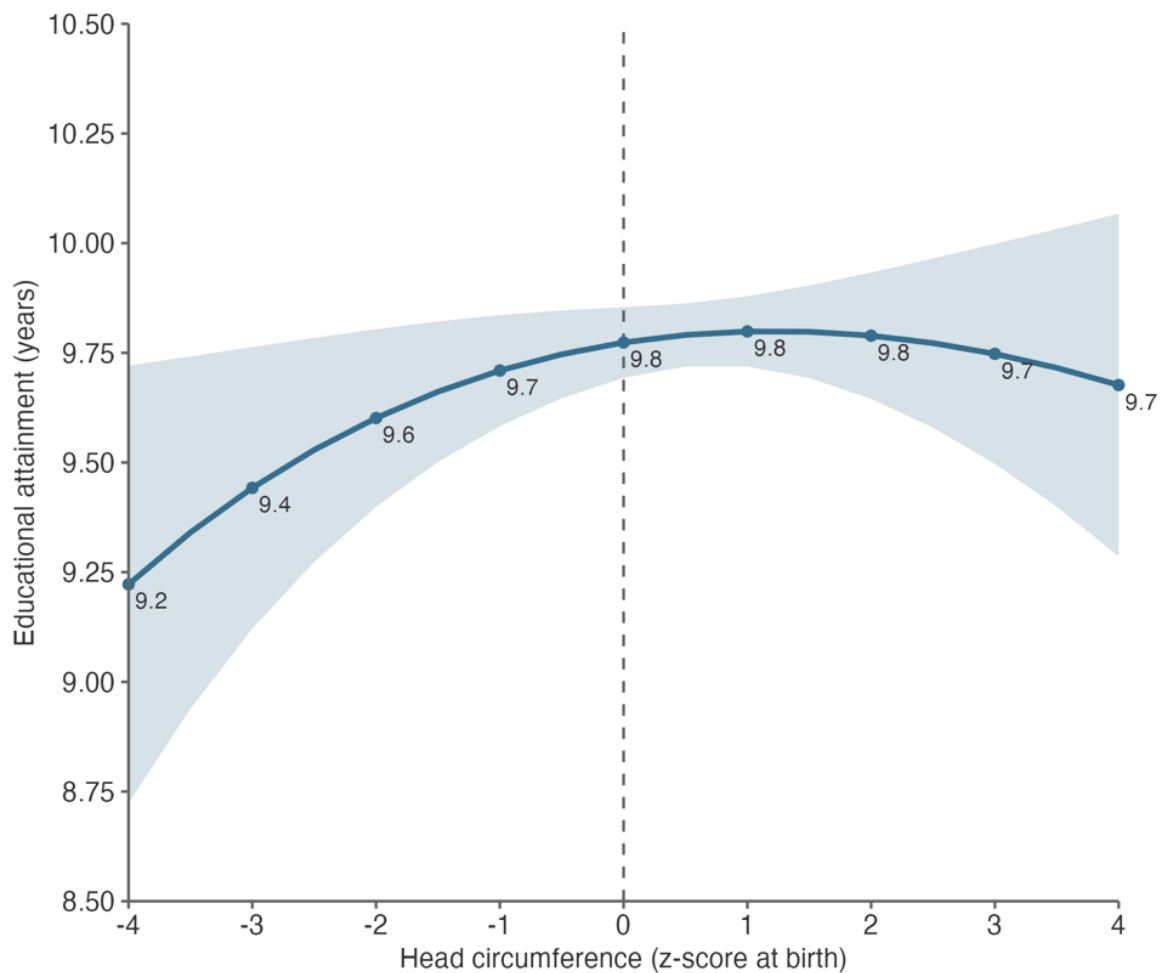


Figure 3: Association between head circumference at birth and educational attainment at 22 years in the 1993 Pelotas Birth Cohort after adjusting for perinatal and parental variables. Adjusted for sex, multiple birth, skin colour, weight at birth, length at birth, gestational age at birth, household income, maternal and paternal age, maternal and paternal education attainment, maternal height, parity, smoking, alcohol use, high blood pressure, high blood sugar, infection, and anaemia during pregnancy.

Supplementary Materials

Conceptual Model

Figure S1. Conceptual Model of the association between head circumference at birth, and IQ and educational attainment in young adulthood

Exploratory Analysis

Figure S2. Association between head circumference at birth and IQ at 18 years using the *lowess* method.

Missing Data and Multiple Imputation

Table S1. Counts and percentages of missing values for study variables.

Table S2. Multiple Imputation Models according to the missing variable.

Main Analysis

Table S3. Predict values of IQ at 18 years according to the head circumference at birth.

Table S4. Predict values of educational attainment at 22 years according to the head circumference at birth.

Fractional Polynomials and Sensitivity Analysis

Table S5. IQ analysis: selected powers for the multiple linear regression.

Table S6. IQ analysis: regression coefficients for the selected powers for the multiple linear regression.

Table S7. Educational attainment analysis: selected powers for the multiple linear regression.

Table S8. Educational attainment analysis: regression coefficients for the selected powers for the multiple linear regression.

Figure S3. Sensitivity analysis of the association between head circumference at birth and IQ at 18 years: comparison between multiple imputation results and complete case analysis (N=3354).

Figure S4. Sensitivity analysis of the association between head circumference at birth and educational attainment at 22 years: comparison between multiple imputation results and complete case analysis.

Figure S5. Sensitivity analysis of the association between head circumference at birth and IQ at 18 years: comparison between the four best choices of parametrization of head circumference based on fractional polynomials.

Figure S6. Sensitivity analysis of the association between head circumference at birth and educational attainment at 22 years: comparison between the four best choices of parametrization of head circumference based on fractional polynomials.

Conceptual Model

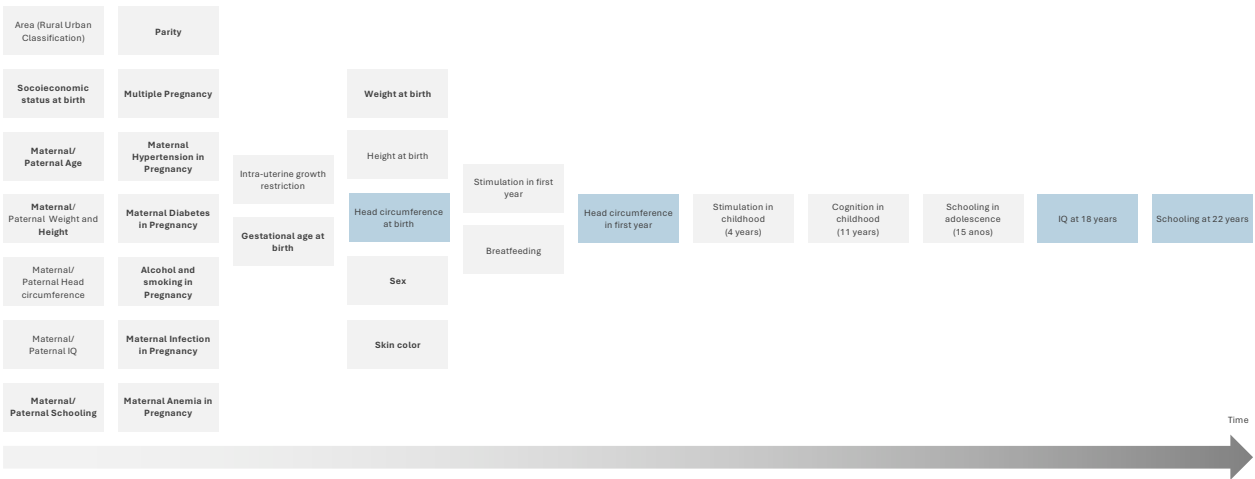


Figure S1. Conceptual Model of the association between head circumference at birth, and IQ and educational attainment in young adulthood

The conceptual hierarchical model above was built based on the literature and used to guide our analysis. The most distal level includes sociodemographic variables, parental anthropometric measures, and parental IQ. The second level includes variables related to pregnancy which are well defined risk factors for intra-uterine growth restriction and prematurity, both situated in the third level. The fourth level includes variables related to birth, including head circumference which is the predictor investigated in this study. Because we were interested in the association between head circumference at birth and both IQ at 18 years and educational attainment at 22 years, we included only variables situated at the same level of head circumference or above as confounders in our analytical model; the analysis for IQ and educational attainment was conducted separately.

The variables in bold were available in our dataset and were therefore included in the analysis. Because Pelotas 1993 Birth Cohort included all children who were born in the urban area of the city, we were not able to explore the area (Rural Urban Classification). Data from parental IQ was also unavailable, but we included both maternal and paternal educational attainment as proxy variables. To account for parental growth, we included maternal height. All variables situated from the second to the fourth level were included in the analytical model.

Exploratory analysis

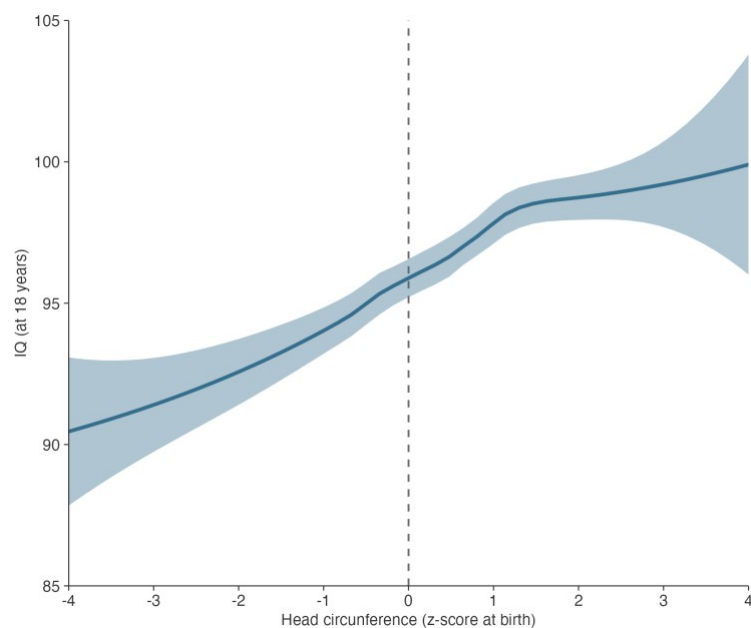


Figure S2. Association between head circumference at birth and IQ at 18 years using the *lowess* method.

Missing Data and Multiple Imputation

Table S1. Counts and percentages of missing values for study variables.

Variables	IQ (n=4017 ^a)		Educational attainment (n=3776 ^b)	
	Numbers missing	Percent missing	Numbers missing	Percent missing
Sex	0	0.0	0	0.0
Multiple birth	0	0.0	0	0.0
Skin Colour	150	3.7	233	6.2
Weight at birth	3	0.1	2	0.1
Length at birth	19	0.5	19	0.5
Gestational age at birth	35	0.9	30	0.8
Household income (quintiles)	67	1.7	68	1.8
Maternal age	1	0.02	0	0.0
Paternal age	49	1.2	49	1.3
Maternal educational attainment	7	0.2	5	0.1
Paternal educational attainment	280	7.0	260	6.9

Maternal height	27	0.7	30	0.8
Parity	0	0.0	0	0.0
Smoking during pregnancy	0	0.0	0	0.0
Alcohol use during pregnancy	0	0.0	0	0.0
High Blood Pressure during pregnancy	77	1.9	65	1.7
High Blood Sugar during pregnancy	86	2.1	72	1.9
Infection during pregnancy	78	1.9	69	1.8
Anaemia during pregnancy	98	2.4	84	2.2

^a N for IQ complete case analysis=3354; ^b N for educational attainment complete case analysis=3074

Table S2. Multiple Imputation Models according to the missing variable.

Missing variable	Multiple Imputation Final Model
Household income	ologit income maternal_age birth_weight maternal_schooling birth_lenght maternal_height gestational_age paternal_age i.hypertension i.infection i.diabetes i.anemia i.skin_color paternal_schooling iq i.sex i.multiple_birth i.mother_has_partner alcohol parity smoking (head circumference) ⁻² (head circumference) ³ , augment
Maternal age ^b	poisson maternal_age birth_weight maternal_schooling birth_lenght maternal_height gestational_age paternal_age i.income i.hypertension i.infection i.diabetes i.anemia i.skin_color paternal_schooling iq i.sex i.multiple_birth i.mother_has_partner alcohol parity smoking (head circumference) ⁻² (head circumference) ³
Paternal age	poisson paternal_age maternal_age birth_weight maternal_schooling birth_lenght maternal_height gestational_age i.income i.hypertension i.infection i.diabetes i.anemia i.skin_color paternal_schooling iq i.sex i.multiple_birth i.mother_has_partner alcohol parity smoking (head circumference) ⁻² (head circumference) ³
Maternal educational attainment	pmm maternal_schooling maternal_age birth_weight birth_lenght maternal_height gestational_age paternal_age i.income i.hypertension i.infection i.diabetes i.anemia i.skin_color paternal_schooling iq i.sex i.multiple_birth i.mother_has_partner alcohol parity smoking (head circumference) ⁻² (head circumference) ³ , knn(5)
Paternal educational attainment	pmm escpai maternal_age birth_weight escmae estatrn altmae igfer idadepai i.income i.hipert i.infec i.diabet i.anemia i.corpele qi i.sexo i.gemeo i.compa alcool paridade fumo pc01 pc08 , knn(5)
Maternal height	regress maternal_height maternal_age birth_weight maternal_schooling birth_lenght gestational_age paternal_age i.income i.hypertension i.infection i.diabetes i.anemia i.skin_color paternal_schooling iq i.sex i.multiple_birth i.mother_has_partner alcohol parity smoking (head circumference) ⁻² (head circumference) ³

High Blood Pressure during pregnancy	logit hypertension maternal_age birth_weight maternal_schooling birth_lenght maternal_height gestational_age paternal_age i.income i.infection i.diabetes i.anemia i.skin_color paternal_schooling iq i.sex i.multiple_birth i.mother_has_partner alcohol parity smoking (head_circumference) ⁻² (head_circumference) ³ , augment
High Blood Sugar during pregnancy	logit diabetes maternal_age birth_weight maternal_schooling birth_lenght maternal_height gestational_age paternal_age i.income i.hypertension i.infection i.anemia i.skin_color paternal_schooling iq ^a i.sex i.multiple_birth i.mother_has_partner alcohol parity smoking (head_circumference) ⁻² (head_circumference) ³ , augment
Infection during pregnancy	logit infection maternal_age birth_weight maternal_schooling birth_lenght maternal_height gestational_age paternal_age i.income i.hypertension i.diabetes i.anemia i.skin_color paternal_schooling iq ^a i.sex i.multiple_birth i.mother_has_partner alcohol parity smoking (head_circumference) ⁻² (head_circumference) ³ , augment
Anaemia during pregnancy	logit anemia maternal_age birth_weight maternal_schooling birth_lenght maternal_height gestational_age paternal_age i.income i.hypertension i.infection i.diabetes i.skin_color paternal_schooling iq ^a i.sex i.multiple_birth i.mother_has_partner alcohol parity smoking (head_circumference) ⁻² (head_circumference) ³ , augment
Participant's skin colour	mlogit skin_color maternal_age birth_weight maternal_schooling birth_lenght maternal_height gestational_age paternal_age i.income i.hypertension i.infection i.diabetes i.anemia paternal_schooling iq ^a i.sex i.multiple_birth i.mother_has_partner alcohol parity smoking (head_circumference) ⁻² (head_circumference) ³ , augment
Weight at birth	regress birth_weight maternal_age maternal_schooling birth_lenght maternal_height gestational_age paternal_age i.income i.hypertension i.infection i.diabetes i.anemia i.skin_color paternal_schooling iq ^a i.sex i.multiple_birth i.mother_has_partner alcohol parity smoking (head_circumference) ⁻² (head_circumference) ³
Length at birth	regress birth_lenght maternal_age birth_weight maternal_schooling maternal_height gestational_age paternal_age i.income i.hypertension i.infection i.diabetes i.anemia i.skin_color paternal_schooling iq ^a i.sex i.multiple_birth i.mother_has_partner alcohol parity smoking (head_circumference) ⁻² (head_circumference) ³
Gestational age at birth	regress gestational_age maternal_age birth_weight maternal_schooling birth_lenght maternal_height paternal_age i.income i.hypertension i.infection i.diabetes i.anemia i.skin_color paternal_schooling iq ^a i.sex i.multiple_birth i.mother_has_partner alcohol parity smoking (head_circumference) ⁻² (head_circumference) ³

^a For the educational attainment analysis, the same imputation model was carried out with the educational attainment rather than the IQ; ^b There were not missing values on the maternal age for the educational attainment analysis

Main Analysis

Table S3. Predict values of IQ at 18 years according to the head circumference at birth.

Head circumference (z-scores)	Mean IQ	CI 95%
-4	93.0	90.7; 95.3
-3.5	93.7	91.8; 95.6
-3	94.2	92.7; 95.8
-2.5	94.7	93.5; 96.0
-2	95.2	94.2; 96.2
-1.5	95.6	94.7; 96.4
-1	95.9	95.2; 96.5
-0.5	96.2	95.7; 96.7
0	96.4	96.0; 96.8
0.5	96.6	96.3; 97.0
1	96.8	96.4; 97.2
1.5	96.9	96.4; 97.5
2	97.0	96.3; 97.8
2.5	97.1	96.1; 98.1
3	97.1	95.8; 98.4
3.5	97.1	95.5; 98.7
4	97.1	95.1; 99.1

Table S4. Predict values of educational attainment at 22 years according to the head circumference at birth.

Head circumference (z-scores)	Mean Educational Attainment (years)	CI 95%
-4	9.2	8.7; 9.7
-3.5	9.3	8.9; 9.7
-3	9.4	9.1; 9.8
-2.5	9.5	9.3; 9.8
-2	9.6	9.4; 9.8
-1.5	9.7	9.5; 9.8
-1	9.7	9.6; 9.8
-0.5	9.7	9.6; 9.8
0	9.8	9.7; 9.8
0.5	9.8	9.7; 9.9
1	9.8	9.7; 9.9
1.5	9.8	9.7; 9.9

2	9.8	9.6; 9.9
2.5	9.8	9.6; 10.0
3	9.7	9.5; 10.0
3.5	9.7	9.4; 10.0
4	9.7	9.3; 10.1

Fractional Polynomials and Sensitivity Analysis

We used fractional polynomials with two powers to determine the best parametrization for the head circumference in the multiple linear regression model. For the main analysis, we used the multiple imputed data, and included all confounders in the analytical model. The two powers with the best fit were chosen based on the F statistics. Sensitivity analyses were conducted comparing a) the four best parametrization models in the multiple imputed data, with complete adjustment for confounders and b) the best fractional polynomials choice in the multiple imputed data versus the complete case analysis, adjusted for gestational age only and for the whole set of confounders. The regression coefficients for each power were also presented.

Table S5. IQ analysis: selected powers for the multiple linear regression.

	First power	Second power
Multiple imputed data, adjusted for the gestational age only	$(\text{head circumference})^3$	$(\text{head circumference})^3 \times \ln(\text{head circumference})$
Multiple imputed data, adjusted for whole set of confounders	$(\text{head circumference})^{-2}$	$(\text{head circumference})^3$
Complete case analysis, adjusted for the gestational age Only	$(\text{head circumference})^3$	$(\text{head circumference})^3 \times \ln(\text{head circumference})$
Complete case analysis, adjusted for whole set of Confounders	$(\text{head circumference})^3$	$(\text{head circumference})^3 \times \ln(\text{head circumference})$

Table S6. IQ analysis: regression coefficients for the selected powers for the multiple linear regression.

	Coefficient of the first power (95% CI)	P value	Coefficient of the second power (95% CI)	P value
Multiple imputed data, adjusted for the gestational age Only	13.8×10^{-3} (-2.2×10^{-3} ; 29.9×10^{-3})	0.091	-3.8×10^{-3} (-8.6×10^{-3} ; 1.0×10^{-3})	0.120
Multiple imputed data, adjusted for whole set of Confounders	-3293.1 (-6374.1; -212.1)	0.036	-0.3×10^{-3} (-1.0×10^{-3} ; 0.4×10^{-3})	0.368
Complete case analysis, adjusted for the gestational age Only	15.2×10^{-3} (-1.1×10^{-3} ; 31.4×10^{-3})	0.067	-4.2×10^{-3} (-9.0×10^{-3} ; 0.6×10^{-3})	0.090
Complete case analysis, adjusted for whole set of Confounders	14.6×10^{-3} (-1.6×10^{-3} ; 30.8×10^{-3})	0.077	-4.2×10^{-3} (-9.1×10^{-3} ; 0.6×10^{-3})	0.084

Table S7. Educational attainment analysis: selected powers for the multiple linear regression.

	First power	Second power
Multiple imputed data, adjusted for the gestational age only	(head circumference) ⁻²	(head circumference) ⁻² x ln (head circumference)
Multiple imputed data, adjusted for whole set of confounders	(head circumference) ⁻²	(head circumference) ³
Complete case analysis, adjusted for the gestational age Only	(head circumference) ⁻²	(head circumference) ⁻² x ln (head circumference)
Complete case analysis, adjusted for whole set of confounders	(head circumference) ²	(head circumference) ³

Table S8. Educational attainment analysis: regression coefficients for the selected powers for the multiple linear regression.

	Coefficient of the first power (95% CI)	P value	Coefficient of the second power (95% CI)	P value
Multiple imputed data, adjusted for the gestational age Only	7527.6 (962.3; 14092.9)	0.025	-3462.2 (-6126.1; -798.2)	0.011
Multiple imputed data, adjusted for whole set of confounders	-694.7 (-1357.6; -31.7)	0.040	-0.1×10^{-3} (-0.2×10^{-3} ; 0.0×10^{-3})	0.133
Complete case analysis, adjusted for the gestational age only	11961.0 (9852.0; 14070.0)	<0.001	-5302.5 (-6174.5; -4430.4)	<0.001
Complete case analysis, adjusted for whole set of confounders	34.3×10^{-3} (5.7×10^{-3} ; 62.9×10^{-3})	0.019	-1.1×10^{-3} (-2.0×10^{-3} ; -0.2×10^{-3})	0.020

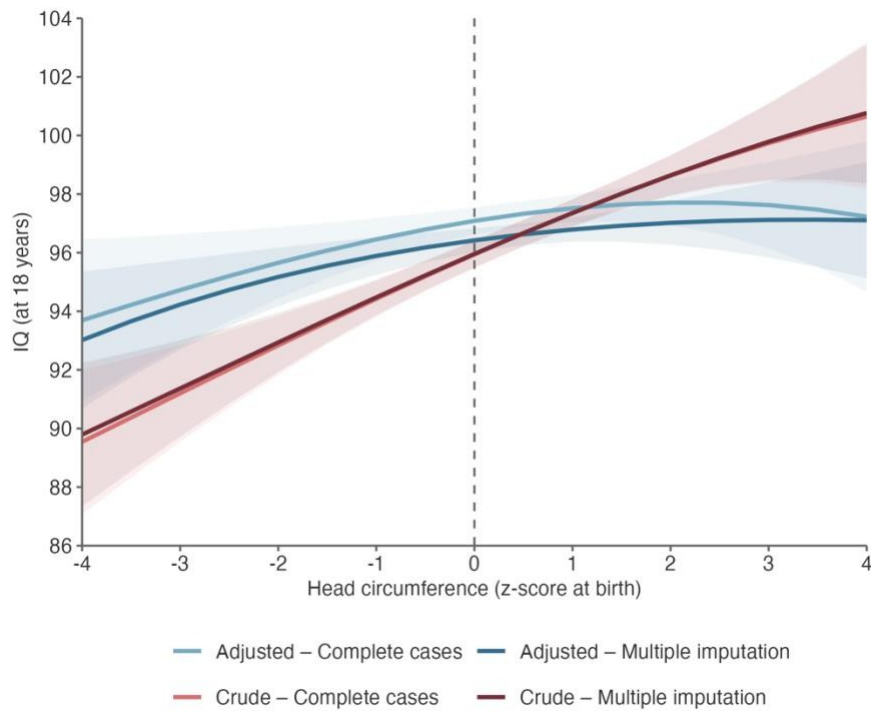


Figure S3. Sensitivity analysis of the association between head circumference at birth and IQ at 18 years: comparison between multiple imputation results and complete case analysis (N=3354).

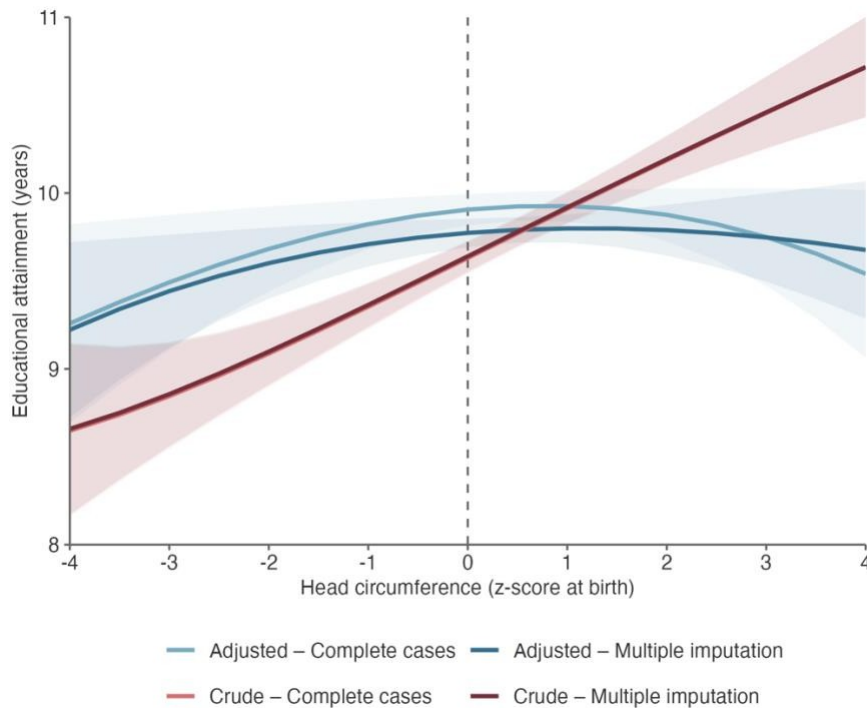


Figure S4. Sensitivity analysis of the association between head circumference at birth and educational attainment at 22 years: comparison between multiple imputation results and complete case analysis.

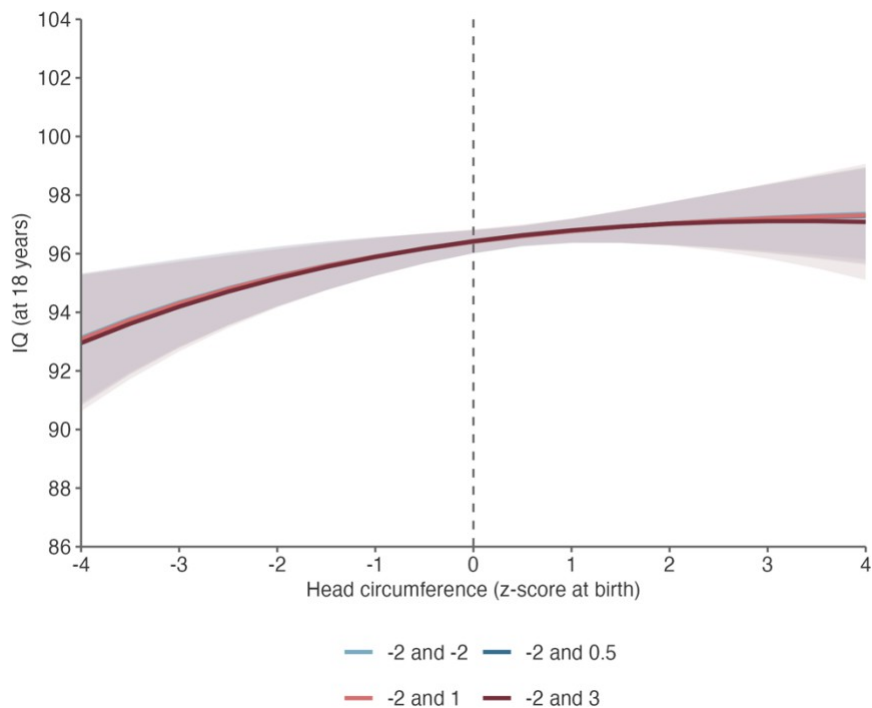


Figure S5. Sensitivity analysis of the association between head circumference at birth and IQ at 18 years: comparison between the four best choices of parametrization of head circumference based on fractional polynomials.

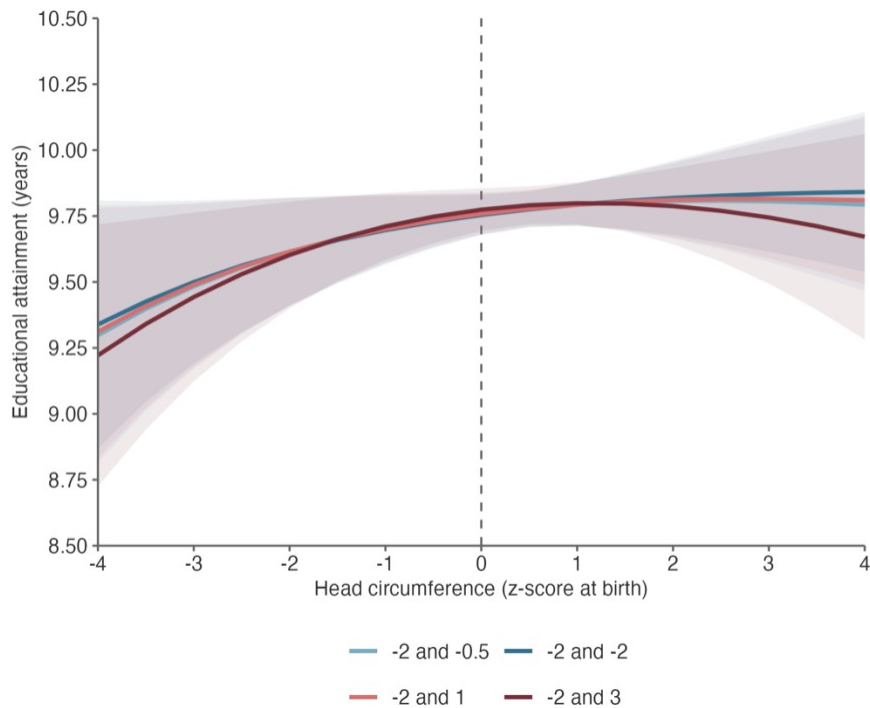


Figure S6. Sensitivity analysis of the association between head circumference at birth and educational attainment at 22 years: comparison between the four best choices of parametrization of head circumference based on fractional polynomials.

6. Artigo 3

Effect of head circumference comparative growth in the first year of life on intelligence quotient (IQ) in adulthood: the 1993 Pelotas Birth Cohort

Title

Effect of head circumference comparative growth in the first year of life on intelligence quotient (IQ) in adulthood: the 1993 Pelotas Birth Cohort

Author names

Marina B O Freire^a; Thiago M Santos^b; Bruna G C da Silva^a; Fernando C Wehrmeister^a; Ana M B Menezes^a

Author affiliations

^a Postgraduate Programme in Epidemiology, Universidade Federal de Pelotas, Brazil

^b Gender and Women's Health Unit, Nossal Institute for Global Health, School of Population and Global Health, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia

Address correspondence to:

Marina de Borba Oliveira Freire, Centro de Epidemiologia UFPel, R Mal. Deodoro, 1160 - Centro, Pelotas - RS, 96020-220, Brasil, deborbamarina@gmail.com, +55 53 3284-1300

Abstract

Background:

Few studies have explored the relationship between head growth at different stages within the first year of life and intelligence in childhood, yielding inconsistent results. Our goals are 1) to describe children's head circumference at birth and its growth during the first year of life and 2) to investigate the relationship between head circumference growth during the first year of life and IQ at 18 years of age, identifying a critical period when interventions could be most effective.

Methods:

This study is based on a population-based birth cohort launched in 1993 in Pelotas, Brazil. A subsample of 1,460 participants was selected. Head circumference was measured at birth, six and twelve months. Relative head circumference growth was assessed using the difference in z-scores between consecutive periods. IQ was evaluated at 18 years (Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd edition). We conducted a multivariate linear regression analysis, with IQ as the outcome and different measures of relative head circumference growth as predictors.

Results:

A total of 1,096 participants were included in the analysis. Significant catch-up growth was observed, with increases of 2, 3, and even 4 SD during the first year of life. Our findings indicate that a 1 SD increase in relative head circumference growth from 0 to 12 months is associated with a 1.3-point increase in IQ in young adulthood (95% CI: 0.5, 2.1). This effect appears to be primarily driven by relative growth in the first six months of life (coefficient: 1.2, 95% CI: 0.5, 2.0), whereas the effect of relative growth from 6 to 12 months seems smaller or negligible (coefficient: 0.9, 95% CI: -0.3, 2.1). No evidence of interaction was found between head circumference at birth and relative growth during the first year of life.

Conclusion:

Regardless of head circumference at birth, greater relative head growth in the first year is associated with higher IQ at 18 years. These findings offer an encouraging perspective for individuals who faced adversities during pregnancy. Further research is needed to identify factors influencing head growth in the first six months of life, which could help inform early childhood interventions and optimize cognitive development.

Key words

Head circumference; growth; brain development; intelligence; cognition; early childhood; birth cohort; cohort studies

Background

Throughout life, intelligence has a well-established impact on long-term outcomes, with a higher intelligence quotient (IQ) being linked to employment success, higher income in later life, and lower morbidity and mortality rates.^{1,2} Additionally, the relationship between IQ and economic growth appears to be significant and robust, with a one-point increase in a nation's average IQ contributing to an average annual growth rate increase of 0.11%.³

Larger head circumference has been positively associated with higher intelligence levels,⁴ likely due to its correlation with brain volume.⁵ After birth, the human skull and brain undergo rapid development and structural transformation.⁶ These changes occur at an accelerated pace, with brain size reaching approximately 55% of its adult volume by age two and 90% by age six.⁵ This is particularly relevant because head circumference is a simple, cost-effective, and easily measurable tool, especially in low-resource settings where both undernutrition and suboptimal development are more prevalent.⁷

Despite conflicting findings,^{8,9} evidence suggests that the association between head growth and intelligence diminishes after the second year of life.⁴ Few studies have examined the relationship between different periods of head growth within the first year of life and intelligence in childhood, with inconsistent results.^{8,10–12}

Our goals are 1) to describe children's head circumference at birth and its growth during the first year of life and 2) to investigate the association between head circumference growth during the first year of life and IQ at 18 years of age. More specifically, we seek to identify a critical period within infancy when potential interventions could be most effective.

Methods

Study design and participants

Data were prospectively collected from an ongoing birth-cohort study in Brazil (1993 Pelotas Birth Cohort). During the whole year of 1993, 5,249 neonates whose families lived in the urban area of Pelotas were included. The five maternity hospitals in the city were visited daily for recruitment, and the initial refusal rate was less than 0.5%. Soon after delivery, the neonates were examined, and their mothers were interviewed.

At 6 months, a subsample ($n = 1,460$) which included all low-birth-weight babies (i.e., babies who were born with less than 2,500g, $n = 468$) and a systematic sample of 20% of the remaining cohort members ($n = 992$) was selected; from those, 1,414 children (96.8%) were evaluated. This subsample was recruited again at twelve months, when 1,364 children (93.4%) were located and visited. Individuals who participated in this substudy and who had also information on IQ at 18 years of age were included in the present study ($n = 1,096$).

Each cohort assessment was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Pelotas School of Medicine (05/2011). Participants and their mothers (at the early ages) provided written informed consent at each stage of the study. Further details on the study methodology are published elsewhere.^{13,14}

Variables of interest

There were four main variables of interest in this study: head circumference relative growth from 0 to 12 months, head circumference relative growth from 0 to 6 months, head circumference relative growth from 6 to 12, and IQ at 18 years.

Initially, head circumference was measured by trained examiners who were part of the research team at birth, and during the six and twelve-months follow-ups. A non-elastic tape with 1 mm precision was placed at the level of the external occipital protuberance and the auricular pavilion, and the measurement was taken at the mean line of the frontal region of the infant, directly on the scalp. The head circumference was then standardised for age (at each follow-up) and sex based on the World Health Organization (WHO) growth chart,¹⁵ and z-scores were calculated.

Head circumference relative growth was measured by the difference in z-scores between two consecutive periods. Absolute head circumference typically increases over time, while relative head circumference growth can vary compared to children of the same age and sex. A negative value for relative head circumference growth in the first year of life indicates that a child's head circumference z-score at 12 months has decreased compared to their z-score at birth. Conversely, a positive value indicates an increase in their z-score at 12 months relative to birth.

For descriptive purposes, we created a categorical variable based on head circumference at birth and relative head circumference growth from 0 to 12 months. This variable consists of four groups: 1) Catching up – Children with a head circumference at birth below 0 SD and relative head circumference growth at or above 0 SD, 2) Falling behind – Children with both a head circumference at birth and relative head circumference growth below 0 SD, 3) Growing faster – Children with both a head circumference at birth and relative head circumference growth at or above 0 SD, and 4) Slowing down – Children with a head circumference at birth at or above 0 SD and relative head circumference growth below 0 SD.

IQ at 18 years was measured using the Wechsler intelligence scale for adults (third version) by trained psychologists. The test was composed by three verbal subtests (arithmetic, similarities, and digit span), which assess language, verbal and abstract reasoning, and one execution subtest (picture completion), which assesses processing speed and problem resolution. The total IQ score was adapted and standardised for the Brazil population.¹⁶

Statistical analysis

First, we compared the final subsample of this study with the subsamples at 6 and 12 months, as well as with the original birth cohort population (full sample). Then, we described the distribution of parental and child characteristics according to head circumference at birth and relative head circumference growth in the first year of life.

We built three linear regression models with IQ as the outcome variable. Each model included a different measure of head circumference relative growth as the predictor: 1) Head circumference relative growth from 0 to 12 months, 2) Head circumference relative growth from 0 to 6 months, and 3) Head circumference relative growth from 6 to 12 months.

To account for potential confounders, we adjusted the models based on a conceptual framework we developed (see Supplementary Figure S1). The covariables included in the model were: sex; multiple birth; self-reported skin colour: white, black, pardo (triracial descendants of Southern Europeans, Indigenous Americans and West Africans), Asian, or indigenous; weight at birth; length at birth; gestational age at birth (based on the mother's last menstrual period); household income (divided in quintiles); maternal and paternal age;

maternal and paternal education attainment (years of study successfully completed); maternal height; maternal parity; maternal smoking (mean number of cigarettes a day); maternal alcohol use (no, less than once a day and less the once a week, more than once a day or more than once a week); high blood pressure (self-reported); high blood sugar (self-reported); infection (self-reported) and anemia (self-reported) during pregnancy. Except for the skin colour, which was collected at 15 years, all other covariates were assessed during the perinatal follow-up. There was no evidence of collinearity between the variables included in the model.

Additionally, we adjusted the model for prior head circumference measurements. Specifically, we included head circumference at birth in the models assessing the effect of relative head circumference growth from 0 to 12 months and from 0 to 6 months. For the model examining growth from 6 to 12 months, we adjusted for head circumference at birth and relative head circumference growth from 0 to 6 months. Because our previous study found that the association between head circumference at birth and IQ at 18 years was not linear, we applied powers of -2 and 3 to head circumference based on our prior results.¹⁷

In this study, we found no evidence of non-linearity between head circumference relative growth in the first year of life (z-score) and IQ at 18 years. Therefore, we opted for a linear model using its continuous form.

Survey weights were incorporated into the model to account for the oversampling of low-birth-weight babies during the 6- and 12-months follow-up. The analyses were conducted using Stata 15.0 (StataCorp, College Station, TX, USA) and R version 4.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Results

A total of 1,460 participants were selected to be part of the subsample evaluated at 6 and 12 months, and thus were eligible for this study. From those, 1,096 (75%) had information on IQ at 18 years, being included in this study. The subsample did not differ markedly from the original cohort (n=5,249) in relation to the baseline characteristics (Table 1). Of the final subsample, 50.9% were women and 63.5% were white. Mothers and fathers had a median age of 26 and 29 years at participants' birth, respectively, and the median maternal parity was 2 children (Interquartile range (IQR):1; 3 children). The median head

circumference at birth was 35 centimetres (IQR: 34;36 cm). At 6 months, 36.7% were breastfed, independently if complementary foods have already been introduced or if liquids other than breastmilk (e.g., tea or water) have been offered; at 18 years, participants had a mean IQ scale of 96.6 (Standard deviations (SD): 12.7) (data not shown).

Figure 1 shows the distribution of participants according to head circumference at birth and relative head circumference growth in the first year of life. Of the 1,096 participants included in the study: 38% (n = 417) had a head circumference at birth below 0 SD and a relative head circumference growth above 0 SD (catching up), 4.8% (n = 53) had both a head circumference at birth and a relative head circumference growth below 0 SD (falling behind), 23.4% (n = 256) had both a head circumference at birth and a relative head circumference growth above 0 SD (growing faster), and 33.8% (n = 370) had a head circumference at birth above 0 SD and a relative head circumference growth below 0 SD (slowing down).

The distribution of parental and child characteristics according to head circumference at birth and relative head circumference growth in the first year of life is presented in Table 2. Children with smaller head circumferences at birth were also lighter (mean birth weights of 2,706.6 g and 2,862.1 g in the catching-up and falling-behind groups, respectively, versus 3,309.1 g and 3,421.0 g in the growing-faster and slowing-down groups) and shorter (mean birth lengths of 47.2 cm and 48.2 cm in the catching-up and falling-behind groups versus 49.4 cm and 49.6 cm in the growing-faster and slowing-down groups) than children with larger head circumferences at birth. Mothers of children with smaller head circumferences at birth smoked more during pregnancy than mothers of children with larger head circumferences, particularly those who smoked more than 10 cigarettes a day (catching up: 20.4%; falling behind: 22.9%; growing faster: 7.4%; slowing down: 6.8%). There was no difference in gestational age between groups (median of 38 weeks). On the other hand, children with lower relative head circumference growth in the first year of life tended to come from lower-income households compared to those with greater relative head circumference growth. This difference is particularly evident between the growing faster group (Q1 [poorest]: 13.9%, Q5 [richest]: 20.9%) and the falling behind group (Q1 [poorest]: 32.5%, Q5 [richest]: 11.1%).

Table 3 presents the association between head circumference relative growth during the first year of life and IQ at 18 years. Our findings indicate that a 1 SD increase in head circumference relative growth from 0 to 12 months is associated with a 1.3-point increase in IQ in young adulthood (95% CI: 0.5, 2.1), after adjusting for all confounders. The observed effect appears to be primarily driven by relative growth in the first 6 months of life (coefficient: 1.2, 95% CI: 0.5, 2.0), whereas the effect of head circumference relative growth from 6 to 12 months seems to be smaller or negligible (coefficient: 0.9, 95% CI: -0.3, 2.1). Additionally, we found no evidence of non-linearity in the association between relative growth and IQ, nor of an interaction between head circumference at birth and relative growth during the first year of life (Additional File 1).

These findings are illustrated in Figure 2, where we applied our model to different hypothetical scenarios. We selected three starting points for head circumference at birth: 2 SD (boys: 37 cm, girls: 36.2 cm), 0 SD (boys: 34.5 cm, girls: 33.9 cm) and -2 SD (boys: 31.9 cm, girls: 31.5 cm). We then considered the same z-score values as endpoints for head circumference at 12 months: 2 SD (boys: 48.6 cm, girls: 47.6 cm), 0 SD (boys: 46.1 cm, girls: 44.9 cm) and -2 SD (boys: 43.5 cm, girls: 42.2 cm). The head circumference relative growth (indicated by colored circles) represents the difference in z-scores between head circumference at 12 months and at birth. The results show that, regardless of the starting point, the greater the head circumference relative growth during the first year of life, the higher the predicted IQ score at 18 years.

Discussion

Our findings indicate that nearly 40% of the children were born with a head circumference below 0 SD and showed a relative head circumference growth above 0 SD by 12 months of age. More importantly, we observed significant catch-up growth in practice, with increases of 2, 3, and even 4 SD during this period. It is worth noting that these improvements were possible in Brazil during the early 1990s, a decade marked by the substantial expansion of the Unified Health System (SUS). This expansion contributed to the improvements in child health and nutrition observed in the following decades.¹⁸ Our results show that a 1 SD increase in relative head circumference growth during the first year of life is associated with a 1.3-point increase in IQ in young adulthood, which is not only a statistically significant difference but also one with meaningful real-world implications. For example, a

boy born with a head circumference 2 SD below the mean (31.9 cm) who catches up to the mean (0 SD, or 46.1 cm) by 12 months—a common occurrence in our sample—would have a predicted IQ that is 3 points higher at 18 years than if he had maintained the same z-score (2 SD below the mean, or 43.5 cm). According to U.S. economic reports, a 3-point increase in IQ is estimated to raise lifetime earnings by 5.4–7.2%.¹⁹ This reflects a significant impact in terms of public health.

The association between head circumference at birth and later intelligence is well established in the literature.⁴ Data suggest a non-linear relationship, with stronger associations at the lower end of the head circumference distribution and little to no association beyond 1–1.5 SD above the mean.⁴ In contrast, the association between head growth and later intelligence appears to be linear. Additionally, we found no evidence of an interaction between head circumference at birth and relative head growth during the first year of life. In other words, regardless of head circumference at birth, greater relative head growth in the first year is associated with a higher predicted IQ score at 18 years. These findings offer an optimistic perspective for individuals who faced adversities during pregnancy, such as low birth weight, preterm birth, or exposure to maternal smoking in utero.

In this context, it is important to define a potential window of action—a period when interventions could be most effective in achieving better long-term outcomes. Despite conflicting results,^{8,9} evidence suggests that the critical period for head growth diminishes after the first 1,000 days of life.^{4,20–22} In this study, we did not investigate head growth beyond the first year. However, our findings indicate that the observed effect is primarily driven by relative growth in the first six months (coefficient: 1.2, 95% CI: 0.5–2.0), with a smaller or even negligible effect attributed to relative growth between 6 and 12 months (coefficient: 0.9, 95% CI: -0.3–2.1).

Several studies have examined the association between different periods of head growth within the first year of life and later intelligence, yielding discrepant results.^{8,10–12}

Kirkegaard et al. found that head growth from 12 months to 5 years—but not from birth to 5 months or from 5 to 12 months—was associated with higher IQ levels at age 5.⁸

However, measurement methods were inconsistent: head circumference up to 12 months was recorded during routine check-ups and later reported by mothers, while head

circumference at age 5 was measured directly by the research team. Conversely, Heinonen et al. reported a positive association between head circumference growth from birth to 5 months and from 5 to 20 months and later cognition, though with inconsistent results across different cognitive tests, including Columbia Mental Maturity Scale and Beery Scale.¹⁰ However, they did not adjust for socioeconomic status—a well-known confounder in this association. This omission could lead to an underestimation of the true effect sizes. Consistent with previous studies,²⁰ our results suggest that failing to adjust for socioeconomic factors may introduce negative confounding.

In contrast, two studies found a positive association between head circumference growth in the first 4 to 6 months of life—but not afterward—and intelligence in childhood.^{11,12} However, one study was unable to include head circumference at birth in its model due to poor measurement and limited availability.¹¹ The other study had different sample sizes for children followed from birth to 6 months ($N = 256$) and from 6 to 24 months ($N = 105$), reducing its power to detect small differences.¹² These findings reinforce our results,^{11,12} and we were able to address some of their limitations, such as ensuring high-quality data collection and maintaining larger sample sizes across all follow-ups. Moreover, to our knowledge, our study is the only one to investigate whether the effects of head growth persist into adulthood.

Other strengths of our study include its population-based design and high follow-up rates. Although our study was conducted on a subsample, each participant had a known probability of selection, allowing us to incorporate survey weights into the model to account for the oversampling of low-birth-weight babies. Baseline characteristics, including head circumference at birth, were similar between the full cohort and the analytical sample, suggesting a low risk of selection bias. We also accounted for key confounders, including previous measures of head circumference, income, and parental educational attainment. Additionally, we extended the adjustment to factors rarely considered in prior studies,⁴ such as smoking, alcohol use, hypertension, diabetes, anemia, and infections during pregnancy.

However, our study has some limitations. Head circumference was not measured after 12 months of age in our birth cohort. We also lack parental IQ data, though we used both maternal and paternal educational attainment as proxy measures. While we included

maternal height to account for parental growth potential, genetic factors were not directly measured. Despite this, we do not believe our findings can be fully explained by genetics. Previous studies involving twins or siblings found a positive association between head circumference and intelligence in intra-pair analyses, which effectively controls for shared genetic and environmental factors.

Given our results, we recommend further studies to identify potential factors associated with head growth during the first six months of life. Consistent with our findings, postnatal head growth tends to be greater in children whose parents have higher income and educational attainment.^{23,24} However, the extent to which this association reflects differences in home stimulation, breastfeeding and nutrition, parenting styles, or other factors remains unclear.²⁰ A recent systematic review suggests that breastfeeding may positively influence head growth during early life, with some evidence that exclusive breastfeeding plays a protective role against abnormal head circumference values, particularly in vulnerable populations.⁶ In our study, we did not observe a distinct breastfeeding pattern between groups based on head circumference at birth or relative head growth during the first year of life. However, we classified a child as breastfed regardless of whether complementary foods had already been introduced or if liquids other than breast milk (e.g., tea or water) had been offered, as fewer than 1% of infants were exclusively breastfed at that time (data not shown). Understanding these influences could help inform early strategies for child development⁶ and maximize an individual's genetic potential for cognitive performance.²⁰

Conclusions

Our results indicate that, regardless of the starting point, greater relative head circumference growth during the first year of life is associated with higher predicted IQ scores at 18 years of age. This effect appears to be primarily driven by growth within the first six months, whereas the influence of head circumference growth from six to twelve months seems smaller or negligible. Additionally, we found no evidence of an interaction between head circumference at birth and relative head circumference growth during the first year of life.

These findings offer an encouraging perspective for individuals who faced adversities during pregnancy, such as low birth weight, preterm birth, or exposure to maternal smoking

in utero. Moreover, significant catch-up growth is not only possible but has been observed in practice, with increases of 2, 3, and even 4 SD during the first year of life. Further research is needed to identify the factors influencing head growth and its relationship with intelligence, including the potential roles of breastfeeding and a nurturing home environment. Understanding these influences could help guide early interventions aimed at optimizing child development and maximizing an individual's genetic potential for cognitive performance.

List of abbreviations:

Intelligence quotient (IQ);

World Health Organization (WHO);

Standard deviations (SD).

Declarations:

- **Ethic approval and consent to participate**

Not applicable.

- **Consent for publication**

Not applicable.

- **Availability of data and materials**

All forms, datasets and analytic codes used in the review are available upon request at *deborbamarina@gmail.com*.

- **Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

- **Funding**

This article is based on data from the study "Pelotas Birth Cohort, 1993" conducted by Postgraduate Program in Epidemiology at Universidade Federal de Pelotas with

the collaboration of the Brazilian Public Health Association (ABRASCO). From 2004 to 2013, the Wellcome Trust supported the 1993 birth cohort study. The 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 (to M.B.O.F)

- **Authors' contributions**

MBOF conceptualized and designed the study, carried out the analyses, drafted the initial manuscript, and critically reviewed and revised the manuscript. **TMS** conceptualized and designed the study, carried out the analyses, and critically reviewed and revised the manuscript. **BGCS** conceptualized and designed the study, coordinated, and supervised data collection, and critically reviewed and revised the manuscript for important intellectual content. **FCW** coordinated and supervised data collection and critically reviewed and revised the manuscript for important intellectual content. **AMBM** conceptualized and designed the study, coordinated, and supervised data collection, and critically reviewed and revised the manuscript for important intellectual content. All authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

- **Acknowledgements**

To all fellow researchers and fieldworkers, and especially to the cohort members and to their families who help us to pursue this study.

- **Authors' information (optional)**

Not applicable.

Additional Files:

- File name: Additional file 1

File format: .pdf

Title of data: Preliminary Analysis

Description of data: The file presents an investigation of non-linearity and interaction in the regression analysis model.

References

1. Batty GD, Deary IJ. Early life intelligence and adult health. *BMJ*. 2004;329(7466):585-586.
2. Flensburg-Madsen T, Eriksen HLF, Mortensen EL. Early life predictors of intelligence in young adulthood and middle age. *PLoS One*. 2020;15(1). doi:10.1371/journal.pone.0228144
3. Jones G, Schneider WJ. Intelligence, human capital, and economic growth: A Bayesian Averaging of Classical Estimates (BACE) approach. *Journal of Economic Growth*. 2006;11(1):71-93. doi:10.1007/s10887-006-7407-2
4. Freire MBO, Slater R, Santos TM, da Silva BGC, Baxter L, Menezes AMB. Head circumference and intelligence, schooling, employment, and income: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2024;24(1):709. doi:10.1186/s12887-024-05159-2
5. Bartholomeusz HH CEKCM. Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children, and adults. *Neuropediatrics*. 2002;33:239-241.
6. Giacomini I, Faggiani LD, Mosquera PS, Cardoso MA. Breastfeeding practices and head circumference in young children: a systematic review. *Rev Saude Publica*. 2023;57. doi:10.11606/s1518-8787.2023057004890
7. Victora CG de OMHPBMSR. Worldwide timing of growth faltering: revisiting implications for interventions. *Pediatrics*. 2010;125(3):473-480.
8. Kirkegaard H, Möller S, Wu C, et al. Associations of birth size, infancy, and childhood growth with intelligence quotient at 5 years of age: a Danish cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(1):96-105. doi:10.1093/ajcn/nqaa051
9. McCall RB, Meyers EDJ, Hartman J, Roche AF. Developmental changes in head-circumference and mental-performance growth rates: a test of Epstein's phrenoblysis hypothesis. *Dev Psychobiol*. 1983;16(6):457-468. doi:10.1002/dev.420160602
10. Heinonen K, Räikkönen K, Pesonen AK, et al. Prenatal and postnatal growth and cognitive abilities at 56 months of age: A longitudinal study of infants born at term. *Pediatrics*. 2008;121(5). doi:10.1542/peds.2007-1172
11. Pongcharoen T, Ramakrishnan U, DiGirolamo AM, et al. Influence of prenatal and postnatal growth on intellectual functioning in school-aged children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(5):411-416. doi:10.1001/archpediatrics.2011.1413
12. Kuklina E V., Ramakrishnan U, Stein AD, Barnhart HH, Martorell R. Early childhood growth and development in rural Guatemala. *Early Hum Dev*. 2006;82(7):425-433. doi:10.1016/j.earlhumdev.2005.10.018
13. Victora CG, Hallal PC, Araújo CLP, Menezes AMB, Wells JCK, Barros FC. Cohort profile: The 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2008;37(4):704-709. doi:10.1093/ije/dym177
14. Gonçalves H, Assunção MCF, Wehrmeister FC, et al. Cohort profile update: The 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort follow-up visits in adolescence. *Int J Epidemiol*. 2014;43(4):1082-1088. doi:10.1093/ije/dyu077
15. Kiserud T, Benachi A, Hecher K, et al. The World Health Organization fetal growth charts: concept, findings, interpretation, and application. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2, S, SI):S619-S629. doi:10.1016/j.ajog.2017.12.010
16. Nascimento E. Adaptation, validation and standardization of the WAIS-III for a Brazilian sample. In: Wechsler D (ed). *WAIS-III: Manual for Administration and Evaluation*. São Paulo, Brazil . *House of Psychologist*. Published online 2004.

17. Freire MBO; Slater R; Santos TM; da Silva BCG; Baxter L; Gonçalves H; Wehmeister FC; Menezes AMB. Association between head circumference at birth, intelligence and educational attainment in young adults: Data from the 1993 Pelotas Birth Cohort. *Unpublished manuscript*.
18. Victora CG, Aquino EML, Do M, et al. Maternal and child health in Brazil: progress and challenges. *The Lancet*. 2011;377:1863-1876. doi:10.1016/S0140
19. US Environmental Protection Agency. The benefits and costs of the 19 clean air act, 1970 to 1990, appendix G, lead benefits analysis. Washington, DC: Environmental Protection Agency, 1997.
20. Gale CR, O'Callaghan FJ, Bredow M, Martyn CN. The influence of head growth in fetal life, infancy, and childhood on intelligence at the ages of 4 and 8 years. *Pediatrics*. 2006;118(4):1486-1492. doi:10.1542/peds.2005-2629
21. Kan E, Roberts G, Anderson PJ, Doyle LW. The association of growth impairment with neurodevelopmental outcome at eight years of age in very preterm children. *Early Hum Dev*. 2008;84(6):409-416. doi:10.1016/j.earlhumdev.2007.11.002
22. Hickey L, Burnett A, Spittle AJ, et al. Extreme prematurity, growth and neurodevelopment at 8 years: a cohort study. *Arch Dis Child*. 2021;106(2):160-166. doi:10.1136/archdischild-2019-318139
23. Gale, FJ O, KM G, CM L, CN M. Critical periods of brain growth and cognitive function in children. *Brain*. 2004;127(2):321-329.
<https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=106590324&site=ehost-live>
24. Hack M, Breslau N. Very low birth weight infants: effects of brain growth during infancy on intelligence quotient at 3 years of age. *Pediatrics*. 1986;77(2):196-202.

Table 1. Distribution of the baseline characteristics in the full sample (perinatal study), in the subsample at 6 and 12 months, and in the final subsample (followed until 18 years)

Variables	Full Sample (n=5249)	Subsample at 6 mo* (n=1414)	Subsample at 12 mo* (n=1353)	Final subsample** (n=1096)
Sex – male	49.6%	50.0%	49.5%	49.1%
Multiple birth	1.5%	1.5%	1.4%	1.5%
Skin Colour				
White	64.1%	63.1%	63.3%	63.5%
Black	14.1%	14.3%	14.5%	15.0%
Pardo	18.1%	19.3%	18.9%	18.1%
Asian	1.8%	1.7%	1.7%	1.9%
Indigenous	1.9%	1.7%	1.6%	1.5%
Head circumference at birth (cm)	35 (34-36) ^a	35 (34-36) ^a	35 (34-36) ^a	35 (34-36) ^a
Weight at birth (g)	3156.6 (549.4) ^b	3179.3 (522.2) ^b	3181.0 (522.7) ^b	3184.6 (525.3) ^b
Length at birth (cm)	48.8 (2.4) ^b	48.8 (2.9) ^b	48.9 (2.3) ^b	48.8 (2.3) ^b
Gestational age (weeks)	38 (37-39) ^a	38 (37-39) ^a	38 (37-39) ^a	38 (37-39) ^a
Household income				
Q1 (poorest)	20.1%	20.0%	19.4%	19.1%
Q2	23.2%	24.3%	24.2%	24.1%
Q3	17.3%	18.5%	18.7%	18.6%
Q4	19.5%	18.4%	18.8%	19.2%
Q5 (richest)	19.9%	18.8%	18.9%	19.0%
Maternal age (yrs)	26 (21-31) ^a	26 (21-31) ^a	26 (21-31) ^a	26 (21-31) ^a
Paternal age (yrs)	29 (24-34) ^a	28 (24-34) ^a	28 (24-34) ^a	29 (24-34) ^a
Maternal educational attainment (yrs)	6 (4-9) ^a	6 (4-9) ^a	6 (4-9) ^a	6 (4-9) ^a
Paternal educational attainment (yrs)	6 (4-9) ^a	6 (4-9) ^a	6 (4-9) ^a	6 (4-9) ^a
Maternal height (cm)	159.8 (6.8) ^b	159.9 (6.8) ^b	159.9 (6.9) ^b	160.0 (6.6) ^b
Parity	2 (1-3) ^a	2 (1-3) ^a	2 (1-3) ^a	2 (1-3) ^a
Smoking during pregnancy				
No	66.6%	66.8%	66.7%	67.1%
1-9 cigarettes/day	21.3%	21.7%	21.9%	21.7%
10 or more cigarettes/day	12.1%	11.5%	11.4%	11.1%
Alcohol use during pregnancy				
No	94.9%	95.4%	95.4%	95.0%
Less than once a day and less than once a week	4.1%	3.6%	3.6%	3.9%
More than once a day or more than once a week	1.0%	1.0%	1.0%	1.1%
High blood pressure during pregnancy	15.7%	14.7%	15.0%	14.9%
High blood sugar during pregnancy	2.8%	2.5%	2.5%	2.5%
Infection during pregnancy	41.3%	40.5%	40.5%	40.7%
Anemia during pregnancy	45.5%	44.4%	44.5%	44.6%

* With the use of post-stratification weights, the direct relationship between the number of observations and the percentages is lost. Thus, the number of sample observations (n) was kept only in the first line of the tables.

+ Complete information on the perinatal study, and the follow-ups of 6 months, 12 months, and 18 years.

a median (P50) and 25th percentile (P25) and 75th percentile (P75); b mean and standard deviation.

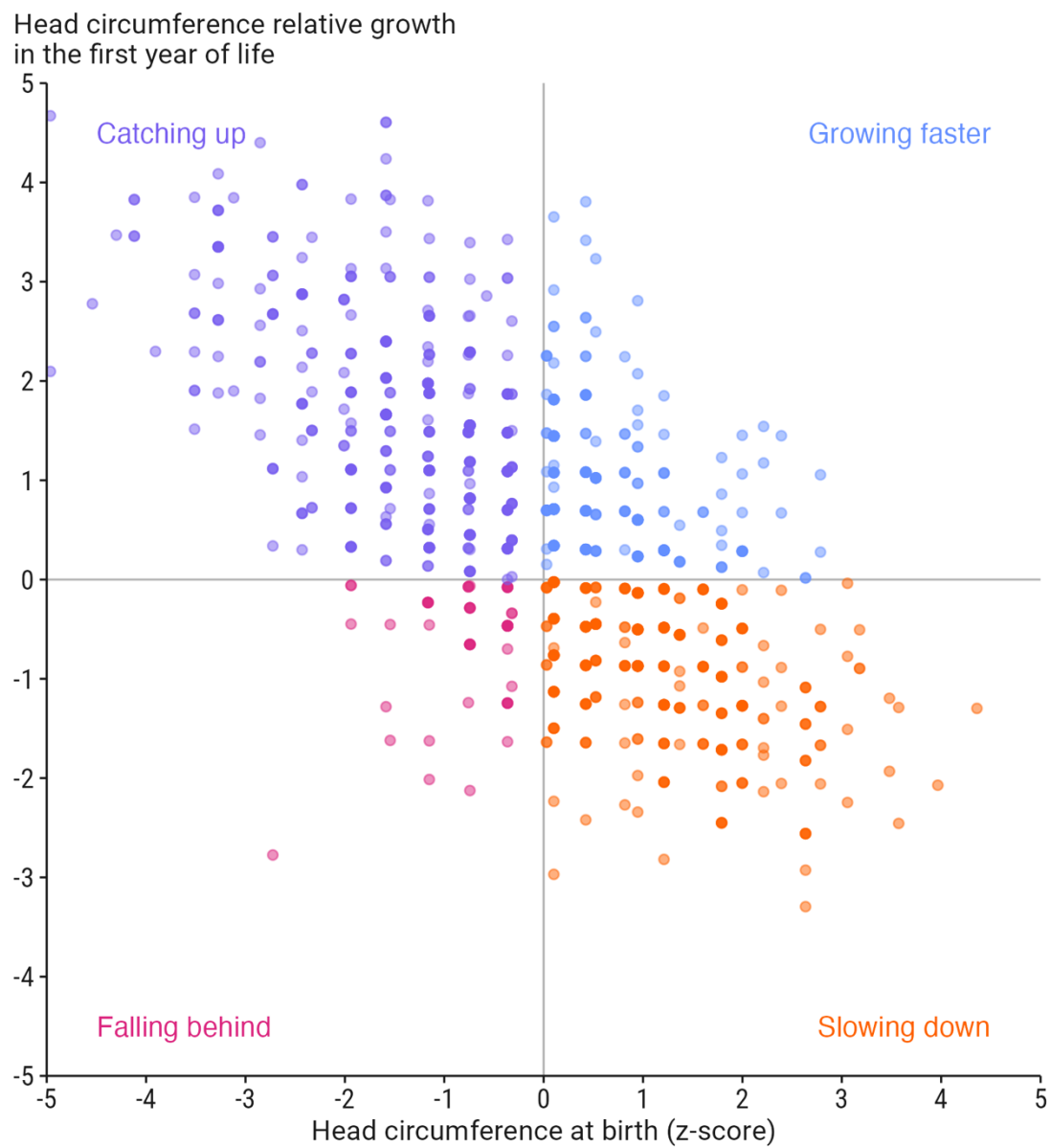


Figure 1. Distribution of participants according to head circumference at birth and head circumference relative growth in the first year of life. 1993 Pelotas Birth Cohort.

* The limits have been set from -5 to 5 z-scores in order to avoid that outliers dominate the graph.

Table 2. Distribution of parental and child characteristics according to groups of head circumference at birth and head circumference relative growth in the first year of life. 1993 Pelotas Birth Cohort.

Variables	Head circumference at birth < 0 SD		Head circumference at birth ≥ 0 SD	
	Catching up	Falling behind	Growing Faster	Slowing down
	Relative growth ≥ 0 (n=417)	Relative growth < 0 (n=53)	Relative growth ≥ 0 (n=256)	Relative growth < 0 (n=370)
Sex – male	54.8%	66.3%	47.3%	45.4%
Multiple birth	2.7%	1.6%	1.8%	0.6%
Skin Colour				
White	58.0%	60.6%	64.9%	66.1%
Black	17.6%	19.6%	14.9%	13.1%
Pardo	20.3%	16.5%	17.6%	17.4%
East Asian	1.7%	3.2%	2.1%	1.7%
Indigenous	2.4%	-	0.4%	1.7%
Head circumference at birth (cm)	33 (32-33.5) ^a	34 (33-34) ^a	35 (34.5-35.5) ^a	35.5 (35-36) ^a
Weight at birth (g)	2706.6 (462.1) ^b	2862.1 (426.8) ^b	3309.1 (394.8) ^b	3421.0 (435.8) ^b
Length at birth (cm)	47.2 (2.5) ^b	48.2 (1.9) ^b	49.4 (1.9) ^b	49.6 (2.0) ^b
Gestational age (weeks)	38 (36-39) ^a	38 (37-39) ^a	38 (38-39) ^a	38 (38-39) ^a
Household income				
Q1 (poorest)	18.9%	32.5%	13.9%	21.5%
Q2	25.1%	19.8%	27.5%	21.6%
Q3	19.1%	20.6%	18.0%	18.5%
Q4	19.5%	15.9%	19.7%	19.0%
Q5 (richest)	17.4%	11.1%	20.9%	19.4%
Maternal age (yrs)	24 (20-30) ^a	27 (23-33) ^a	26 (22-31) ^a	26 (22-32) ^a
Paternal age (yrs)	27 (24-33) ^a	30 (25-38) ^a	28 (24-34) ^a	30 (25-35) ^a
Maternal educational attainment (yrs)	6 (4-8) ^a	5 (3-6) ^a	7 (5-10) ^a	6 (4-8) ^a
Paternal educational attainment (yrs)	6 (4-9) ^a	5 (4-8) ^a	7 (5-10) ^a	6 (4-9) ^a
Maternal height (cm)	158.6 (6.1) ^b	158.2 (6.5) ^b	160.5 (6.6) ^b	160.7 (6.8) ^b
Parity	2 (1-3) ^a	3 (2-4) ^a	2 (1-3) ^a	2 (1-3) ^a
Smoking during pregnancy				
No	57.4%	55.7%	72.1%	70.9%
1-9 cigarettes/day	22.2%	21.4%	20.5%	22.3%
10 or more cigarettes/day	20.4%	22.9%	7.4%	6.8%
Alcohol use during pregnancy				
No	96.6%	96.1%	93.3%	95.0%
Less than once a day and less than once a week	2.9%	3.1%	5.0%	3.9%
More than once a day or more than once a week	0.5%	0.8%	1.7%	1.1%
High blood pressure during pregnancy	16.1%	20.5%	17.6%	11.9%
High blood sugar during pregnancy	2.8%	3.3%	2.0%	2.6%
Infection during pregnancy	40.3%	46.6%	41.5%	39.9%
Anemia during pregnancy	43.3%	46.2%	48.0%	43.0%
Breastfeeding at 6 months	30.6%	38.0%	41.1%	37.5%

* With the use of post-stratification weights, the direct relationship between the number of observations and the percentages is lost. Thus, the number of sample observations (n) was kept only in the first line of the tables.

a median (P50) and 25th percentile (P25) and 75th percentile (P75); b mean and standard deviation.

Table 3. Association between head circumference relative growth during the first year of life (z-score) and IQ at 18 years in the Pelotas 1993 Birth Cohort.

Relative growth	Crude ^a			Adjusted ^b		
	Coefficient	95% CI	P value	Coefficient	95% CI	P value
0 to 12 months	1.0	0.4;1.6	0.002	1.3 ^c	0.5;2.1	0.002
0 to 6 months	0.9	0.3;1.6	0.005	1.2 ^c	0.5;2.0	0.002
6 to 12 months	0.3	-0.7;1.3	0.6	0.9 ^d	-0.3;2.1	0.1

^a adjusted for the gestational age only

^b adjusted for sex, multiple birth, skin colour, weight at birth, length at birth, gestational age at birth, household income, maternal and paternal age, maternal and paternal education attainment, maternal height, parity, smoking, alcohol use, high blood pressure, high blood sugar, infection, and anaemia during pregnancy

^c adjusted for head circumference at birth

^d adjusted for head circumference at birth and relative head circumference growth from 0 to 6 months.

Post-stratification weights were included in both models aiming at obtaining the same prevalence of low birth weight as the original sample (perinatal study).

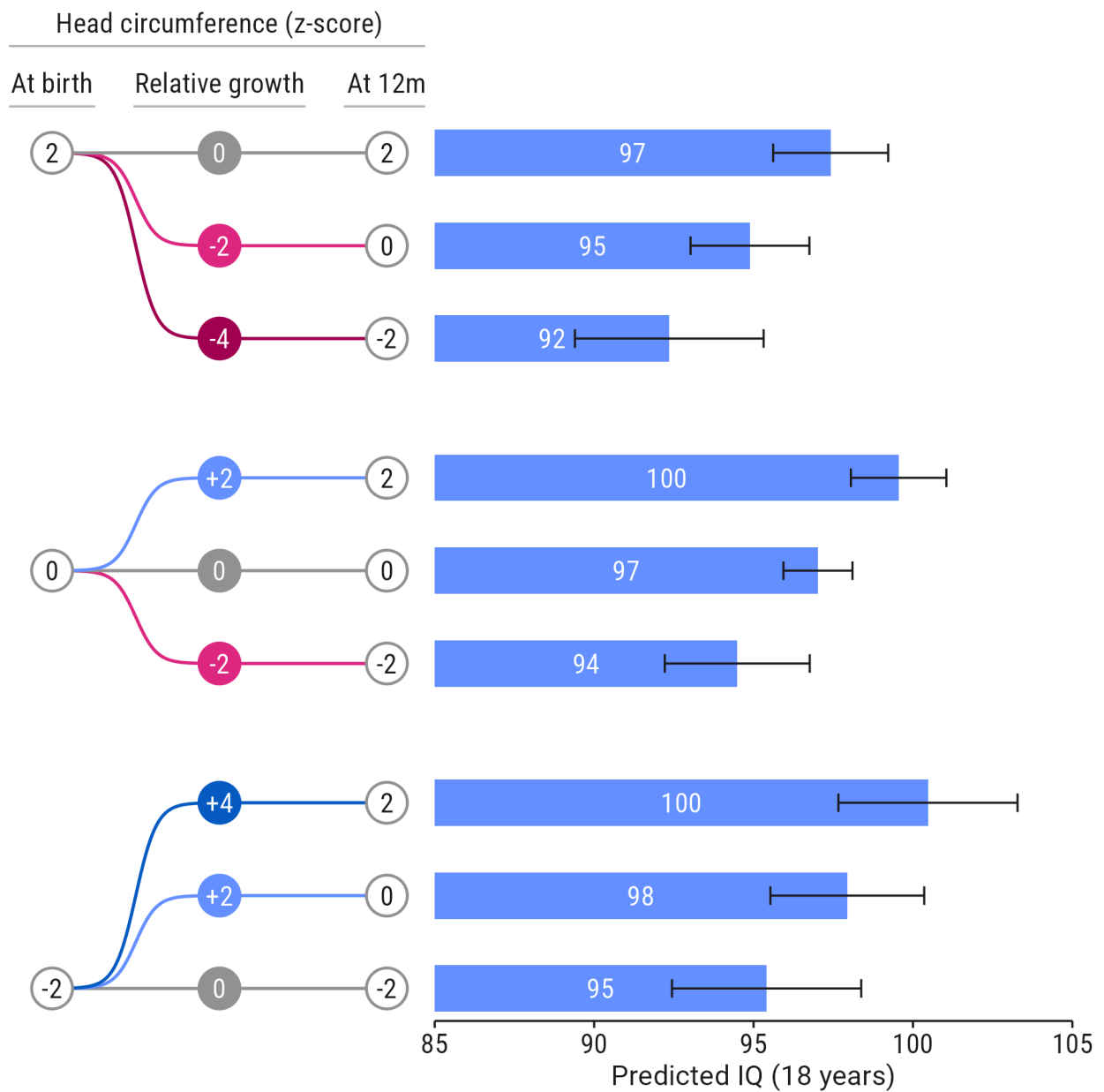


Figure 2. Predicted IQ at 18 years based on hypothetical scenarios of head circumference at birth and relative growth during the first year of life. Pelotas 1993 Birth Cohort.

*Adjusted for head circumference at birth, sex, multiple birth, skin colour, weight at birth, length at birth, gestational age at birth, household income, maternal and paternal age, maternal and paternal education attainment, maternal height, parity, smoking, alcohol use, high blood pressure, high blood sugar, infection, and anaemia during pregnancy

Supplementary File 1

Preliminary Analysis

To investigate a possible non-linear effect, we analyzed head circumference relative growth as a categorical variable, dividing it into three equally sized groups (tertiles). In the multivariable linear regression, we found no evidence of non-linearity, as the predicted IQ increased by two points per tertile. Therefore, we opted to use head circumference relative growth as a continuous variable.

Table S1. Association between head circumference relative growth during the first year of life (tertiles) and IQ at 18 years in the Pelotas 1993 Birth Cohort.

Relative growth	IQ (95% CI)	P value
First tertile (lowest)	95.6 (94.1;97.0)	<0.0001
Second tertile	97.5 (96.2;98.7)	<0.0001
Third tertile (highest)	99.5 (97.8;101.3)	<0.0001

^a adjusted for head circumference at birth, sex, multiple birth, skin colour, weight at birth, length at birth, gestational age at birth, household income, maternal and paternal age, maternal and paternal education attainment, maternal height, parity, smoking, alcohol use, high blood pressure, high blood sugar, infection, and anaemia during pregnancy

To explore a possible interaction between head circumference at birth and relative head circumference growth during the first year of life, we created two interaction terms:

- Head circumference at birth raised to the power of -2, multiplied by head circumference relative growth from 0 to 12 months.
- Head circumference at birth raised to the power of 3, multiplied by head circumference relative growth from 0 to 12 months.

The choice of the exponents -2 and 3 for head circumference was based on our prior results.

We then included these interaction terms in the complete model and conducted a Wald test to assess their combined significance. The P-value was 0.2997, indicating no evidence of interaction.

7. Nota à Imprensa

Perímetro Cefálico na infância e inteligência na vida adulta: *uma medida simples e de baixo custo que pode ajudar as crianças a alcançar seu máximo potencial cognitivo*

O perímetro cefálico é uma medida antropométrica feita com uma fita métrica, onde o pediatra ou outro profissional de saúde mede toda a circunferência da cabeça da criança. Enquanto o peso e comprimento refletem o crescimento do corpo da criança, o perímetro cefálico parece estar especificamente relacionado ao crescimento do cérebro e ao ganho de inteligência. Investigar a relação do perímetro cefálico na primeira infância com inteligência e escolaridade no início da vida adulta foi o tema da tese de doutorado desenvolvida por Marina de Borba Oliveira Freire, sob orientação das professoras Ana Menezes e Bruna Gonçalves, da Universidade Federal de Pelotas, em parceria com pesquisadores da Universidade de Oxford, na Inglaterra. O estudo foi realizado com dados da Coorte de Nascimentos de 1993 de Pelotas, que incluiu todas as crianças nascidas na cidade em 1993 e que completou 30 anos de acompanhamento no último ano, figurando entre os maiores estudos longitudinais epidemiológicos da América Latina. “Crianças que nasceram com menor perímetro cefálico apresentaram pior desempenho nos testes de inteligência e menor escolaridade do que seus pares, mesmo considerando uma série de fatores que poderiam influenciar esses resultados, como renda da família, escolaridade dos pais, e uso de cigarro durante a gestação”, diz Marina.

A boa notícia é que, independente do perímetro cefálico ao nascer, quanto maior o crescimento da cabeça durante o primeiro ano de vida, maior o quociente de inteligência (QI) aos 18 anos. Por exemplo, consideramos um menino nascido com um perímetro cefálico 31,9 cm, menor do que a medida apresentada por cerca de 97% dos meninos ao nascimento. Se ele alcançasse a média dos meninos aos 12 meses (46,1 cm), um salto de crescimento frequentemente observado no estudo, teria um QI previsto 3 pontos maior aos 18 anos do que se ele tivesse mantido a mesma posição em relação à população com mesmo sexo e idade (43,5 cm). Relatórios econômicos dos Estados Unidos estimam que um aumento de 3 pontos no QI represente um aumento da renda ao longo da vida entre 5.4% e 7.2%. “Mais do que uma diferença estatística, nossos resultados representam um impacto real na vida dessas crianças” – ressalta a autora principal. “Além disso, é importante destacar que observamos grandes saltos de crescimento em nosso estudo, ainda maiores do que no exemplo proposto. E se isso foi possível no início dos anos 1990, poucos anos após o surgimento do Sistema Único de Saúde (SUS), são ainda mais prováveis que aconteçam após importantes

melhorias na saúde e nutrição infantil”. Os resultados da tese apontam ainda que o período de maior impacto do crescimento do perímetro cefálico corresponde aos primeiros seis meses de vida. “Nossos dados mostraram que é possível identificar precocemente crianças em risco de apresentar piores desfechos no futuro por meio de uma medida simples, rápida e de baixo custo. O próximo passo é investigar fatores possivelmente relacionados ao crescimento do perímetro cefálico nos primeiros seis meses de vida, como amamentação e estimulação no ambiente familiar. A melhor compreensão desses fatores pode guiar futuras intervenções que busquem otimizar o desenvolvimento das crianças e ajudá-las a alcançar o seu máximo potencial cognitivo” – completa Marina.